

Globale und Muskelmechanische
 Funktionsparameter der
 Mitralinsuffizienz und ihre
 Beeinflussbarkeit mit Dobutamin
 Tierexperimentelle Untersuchungen
 mit dem Ultraschall-Laufzeit-Verfahren

Josef Weingartner

1982



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554013_0021

Aus der Herzchirurgischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. W. Klinger

GLOBALE UND MUSKELMECHANISCHE FUNKTIONSPARAMETER DER
MITRALINSUFFIZIENZ UND IHRE BEEINFLUSSBARKEIT MIT
DOBUTAMIN
TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN MIT DEM ULTRASCHALL-
LAUFZEIT-VERFAHREN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Josef Weingartner
aus
München
Jahr
1982

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. E. Kreuzer
Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Klinner
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 9.3.1982



INIALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGEN

EINFÜHRUNG UND FRAGESTELLUNG

1

METHODIK

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

I Narkose, allgemeine Präparations- und Mess- technik (globale Hämodynamik)	4
II Messung der regionalen Myocardfunktion	9
1) Prinzip	
2) Technik der Ultraschall-Laufzeitmessung am Herzen	
3) Anwendung der Methode am Herzen	
.III Präparation einer valvulären Mitralinsuffizienz	15
IV Präparation einer quantifizierten Mitralinsuf- fizienz durch einen arteriellen Kurzschluß zwischen linkem Ventrikel und linkem Vorhof	16
V Zeitlicher Versuchsablauf und Versuchsgruppen	19
VI Statistik	21

ERGEBNISSE

A REGIONALE FUNKTIONSMUSTER DEFINIERTER MYOCARD- SEGMENTE VOR UND NACH ÄNDERUNG DER VENTRIKEL- FUNKTION	
I Normale regionale Funktionsmuster der Myocard- dynamik	22
II FORMÄNDERUNG definierter Myocardsegmente bei akuter Änderung der Ventrikelfunktion durch eine valvuläre Mitralinsuffizienz	26
a) Linker Ventrikel	
b) Rechter Ventrikel	
III FORMÄNDERUNG definierter Myocardsegmente bei akuter Änderung der Ventrikelfunktion nach arteriellem Kurzschluß zwischen linkem Ventri- kel und linkem Vorhof	27
a) Linker Ventrikel	
b) Rechter Ventrikel	

B	GLOBALHÄMODYNAMISCHE UND REGIONALE MUSKEL- MECHANISCHE ÄNDERUNGEN	
I	Valvuläre Mitralinsuffizienz	31
	1) Hämodynamische Änderungen	
	2) Regionale Funktionsänderungen	
	a) Linker Ventrikel	
	b) Rechter Ventrikel	
II	Globalhämodynamische und muskelmechanische Änderungen nach quantifizierter Mitralinsuffi- zienz durch einen arteriellen Kurzschluß zwis- schen linkem Ventrikel und linkem Vorhof mit einem Regurgitationsvolumen von 40 % des Aus- gangsherzzeitvolumens	36
	1) Hämodynamische Änderungen	
	2) Regionale Funktionsänderungen	
	a) Linker Ventrikel	
	b) Rechter Ventrikel	
C	GLOBALHÄMODYNAMISCHE UND REGIONALE MYOCARD- FUNKTION NACH QUANTIFIZIERTER MITRALINSUFFIZIENZ DURCH EINEN ARTERIELLEN KURZSCHLUSS ZWISCHEN LINKEM VENTRIKEL UND LINKEM VORHOF UNTER THERA- PEUTISCHER BEEINFLUSSUNG MIT DOBUTAMIN	44
	1) Hämodynamische Änderungen	
	2) Regionale Funktionsänderungen	
	a) Linker Ventrikel	
	b) Rechter Ventrikel	

DISKUSSION

A	WERTUNG DER METHODIK	
I	Tiermaterial, Narkose, Messverfahren	52
II	Verfahren zur Quantifizierung regionaler Myocardfunktionen	53
III	Regionale Myocardfunktionen definierter Muskelsegmente	57

B	EXPERIMENTELLE MODELLE	61
I	Experimentelle valvuläre Mitralinsuffizienz	63
II	Experimentelle quantifizierte Mitralinsuffizienz durch arteriellen Kurzschluß zwischen linkem Ventrikel und linkem Vorhof mit einem Regurgitationsvolumen von 40 % des Ausgangsherzzeitvolumens	67
III	Vergleichende Beurteilung der regionalen Myocardmechanik bei valvulärer Mitralinsuffizienz und quantifizierbarer Mitralinsuffizienz durch arteriellen Kurzschluß zwischen linkem Ventrikel und Vorhof	70
C	BEWERTUNG DER REGIONALEN MYOCARDFUNKTION NACH MITRALINSUFFIZIENZ DURCH ARTERIELLEN KURZSCHLUSS ZWISCHEN LINKEM VENTRIKEL UND LINKEM VORHOF UNTER THERAPEUTISCHER BEEINFLUSSUNG MIT DOBUTAMIN	79
D	SCHLUSSFOLGERUNG	87
E	ZUSAMMENFASSUNG	90
F	TABELLEN	92
G	LITERATUR	117
H	LEBENS LAUF	

ABKÜRZUNGEN

IZV	l/min	Herzzeitminutenvolumen
F	1/min	Herzfrequenz
PRA	mmHg	Druck im rechten Vorhof
iPA (s,d)	mmHg	Druck in der Arteria pulmonalis (systolisch, diastolisch)
PLA (a,v,m)	mmHg	Druck im linken Vorhof (a-Welle, v-Welle, Mitteldruck)
PRV s	mmHg	Druck im rechten Ventrikel (systolisch)
RVE* F	mmHg	Enddiastolischer Druck im rechten Ventrikel
PLV s	mmHg	Druck im linken Ventrikel (systolisch)
LVEDP	mmHg	Enddiastolischer Druck im linken Ventrikel
PAO (s,d,m)	mmHg	Druck in der Aorta ascendens (systolisch, diastolisch, Mittel- druck)
dP/dt	mmHg.s ⁻¹	Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel
dP/dt max.	mmHg.s ⁻¹	Max. Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel
dP/dt min.	mmHg.s ⁻¹	Max. Relaxationsgeschwindigkeit im linken Ventrikel
dP/dt max./IP	s ⁻¹	Quotient aus max. Druckanstiegs- geschwindigkeit und Druck im lin- ken Ventrikel
L	mm	Länge des Myocardsegments
EDL	mm	Enddiastolische Länge
ESL	mm	Endsystolische Länge
ΔL	mm	Verkürzungsamplitude eines Myo- cardsegmentes ($\Delta L = EDL - ESL$)

$\% \Delta L$	$\%$	In Prozent ausgedrückter aktiver Verkürzungshub eines Myocardsegmentes
dl/dt	$cm.s^{-1}$	Mittl. Verkürzungsgeschwindigkeit eines Myocardsegmentes
MI		Mitralinsuffizienz
LV-LA-S		Arterieller Kurzschluß zwischen linkem Ventrikel und linkem Vorhof (Linksventrikulo-Links- atrialer Shunt)
EF		Ejektions-Fraktion

EINFÜHRUNG UND FRAGESTELLUNG

Von allen heute durchgeführten Klappenersatzoperationen des Herzens birgt der prothetische Ersatz der insuffizienten Mitralklappe noch immer das höchste peri- und postoperative Risiko. Die Sterblichkeitsrate bei diesem Eingriff wurde in den letzten Jahren mit bis zu 20 % angegeben (2, 4, 7, 8, 22, 33, 44, 46, 49, 53, 54, 62, 67, 70, 78, 83, 88, 97, 105). Die häufigste Ursache der hohen perioperativen Sterblichkeit ist das zu 95 % letale Low-cardiac-output-Syndrom.

Langzeitergebnisse nach Mitralklappenersatz befriedigen ebenso wenig, wenn auch eine Bewertung der Spätletalität, von den Autoren unterschiedlich definiert, schwierig ist (22, 33, 47, 48, 60, 61, 82).

Man nimmt heute an, daß durch die operative Beseitigung des Klappenfehlers und den folglich ansteigenden linken Ventrikeldruck die myocardiale Wandspannung sich erhöhe und sich damit die Herzleistung akut vermindere (10, 46, 65, 84, 101, 102). Bei einem Vergleich von 16 Fällen einer Mitralinsuffizienz und 13 Fällen einer Mitralstenose von an unserer Klinik operierten Patienten sind unterschiedliche postoperative Verläufe zu erkennen, wie aus den hämodynamischen Meßwerten während 48 Stunden nach Beendigung der Operation deutlich wird (Abb. 1-3). Die registrierten Parameter demonstrieren, daß nach Korrektur einer Mitralstenose die hämodynamischen Auswirkungen des Klappenfehlers, erhöhter Druck im linken Vorhof und Arteria pulmonalis, beseitigt werden und während der postoperativen Phase nicht wieder ansteigen.

Nach der Korrektur einer insuffizienten Mitralklappe sind weiterhin pathologisch erhöhte Druckwerte im linken Vorhof und Arteria pulmonalis zu beobachten; Cardiac Index und Herzzeitvolumen sind erniedrigt.

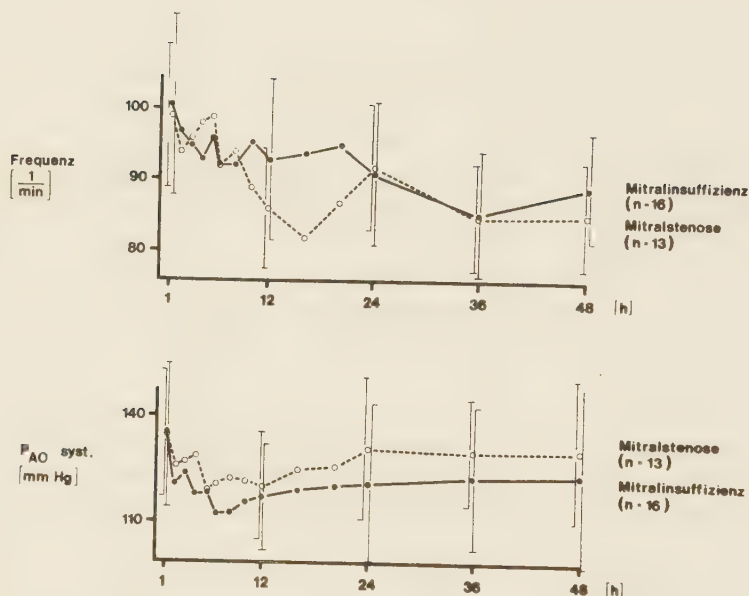


Abb. 1

Postoperative Verlaufswerte einzelner hämodynamischer Meßparameter aus 2 Patientenkollektiven. Beobachtungszeit 48 Stunden.

Patienten mit Mitralinsuffizienz (n = 16) ●—●

Patienten mit Mitralstenose (n = 13). ○—○

Alle Patienten wurden operativ mit einer mechanischen Mitralklappe versehen.

PAO syst.: Systolischer Aortendruck. Die Meßpunkte stellen Mittelwerte dar. Die Fehler dieser Mittelwerte sind gegeben.

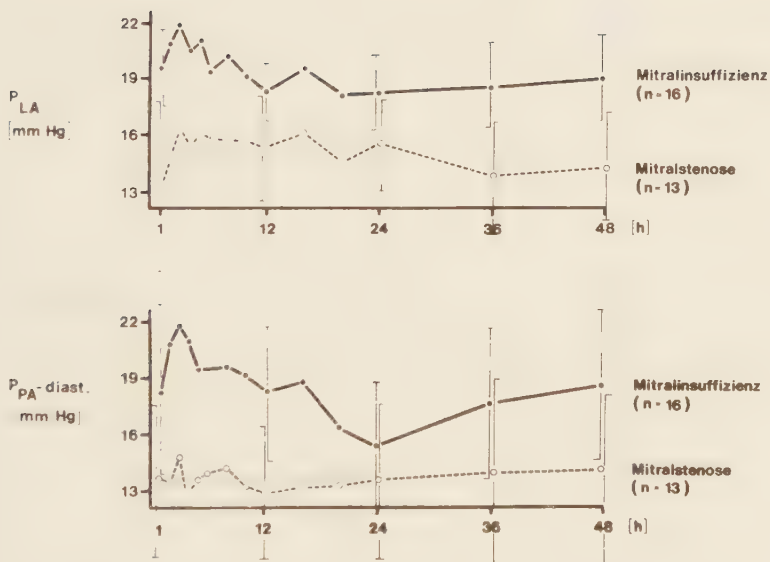


Abb. 2

Postoperative Verlaufswerte des linken Vorhofdruckes (P_{LA}) und des diastolischen Pulmonalisedruckes ($P_{PA-diast.}$) für 2 Patientenkollektive.

Patienten mit Mitralinsuffizienz (n = 16) ●—●

Patienten mit Mitralstenose (n = 13) ○---○

Beobachtungszeit: 48 Stunden post operationem.

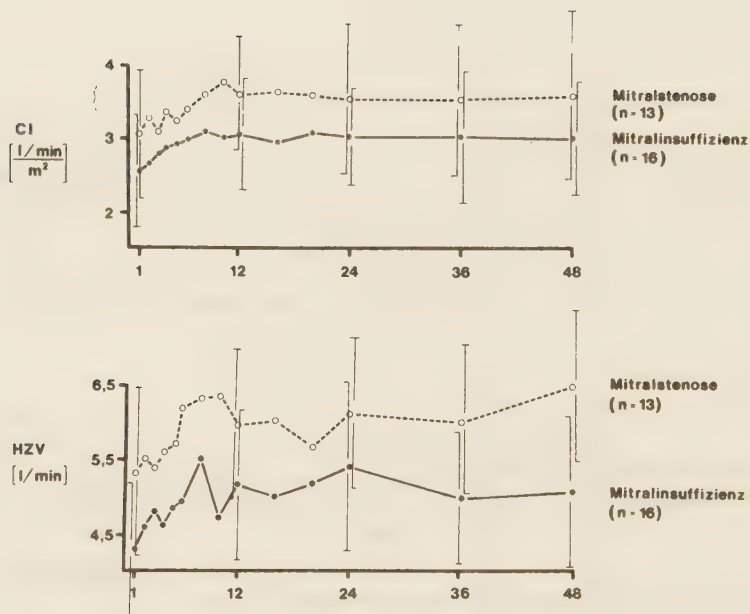


Abb. 3

Herzeitminutenvolumen und cardiac index zweier Patientenkollektive.

Patienten mit Mitralinsuffizienz (n = 16) ●—●

Patienten mit Mitralstenose (n = 13) ○---○

Verzeichnet sind die Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung.

Die Beobachtungszeit beträgt 48 Stunden post operationem.

Es scheinen also weniger die operative Technik des Klappenersatzes und die Klappenprothese selbst das Hauptproblem der korrigierten Mitralinsuffizienz als vielmehr der optimale Zeitpunkt des operativen Eingriffes, das heißt der Grad der myocardialen Vorschädigung bedeutend zu sein (9, 62).

Der postoperative klinische Zustand und die globale Hämodynamik entsprechen einander häufig nicht. Parameter, die die Pumpfunktion des Herzens als Ganzes beschreiben, geben nur bedingt Aufschluß über die Ursachen der verminderten Herzleistung nach operativem Klappenersatz. Das Erkennen myocardialer Dysfunktionen und Quantifizieren lokaler Funktionsstörungen erfordert deshalb eine Methode, die eine Untersuchung definierter Myocardbezirke unter muskelmechanischen Aspekten ermöglicht. Denn die exakten mechanischen Veränderungen des Myocards durch eine chronische Überlastung des linken Ventrikels und die Beeinflussung durch die chirurgische Korrektur sind bisher nicht systematisch untersucht.

Um die hämodynamischen und muskelmechanischen Veränderungen mit vorwiegender Insuffizienz des Klappenapparates darzustellen, wurde versucht, im Tierexperiment den Zustand des Myocards vor und nach akuter Mitralinsuffizienz mit globalen Funktions- und regionalen Dimensionsparametern zu beschreiben. Diese Relation zwischen globaler Ventrikelfunktion und regionaler quantitativer Myocardmechanik bei Mitralinsuffizienz wurde mit Hilfe eines neuen elektroakustischen Ultraschall-Laufzeitverfahrens untersucht (15, 16, 27, 35, 36, 38).

In der postoperativen Therapie und der Therapie des Low-cardiac-output-Syndroms findet heute das Katecholamin DOBUTAMIN vorzugsweise breite Anwendung. Es verbessert

die Kontraktilität des Myocards (1, 5, 6, 19, 21, 30, 32, 39, 43, 45, 51, 56, 57, 58, 59, 85, 94, 95, 100). In einer Anzahl von Fällen des operierten Patientengutes war jedoch die unterstützende Wirkung zeitlich begrenzt und von einem therapierefraktären Versagen des Ventrikelmyocards gefolgt.

Diese klinische Erfahrung veranlaßte, im experimentellen Modell die therapeutische Wirksamkeit dieses Pharmakons zu prüfen, wobei das Hauptgewicht auf die Veränderung der regionalen Myocardmechanik gelegt wurde.

Das Ultraschall-Verfahren diene somit zur Beantwortung folgender, die gesamte experimentelle Vorstellung erfassender Fragen:

1. Welche Effekte bewirkt eine akute Mitralinsuffizienz in Form eines linksventrikulo-linksatrialen-Kurzschlusses (LV-LA-S) auf Hämodynamik und regionale Myocardfunktion?
2. Bilden sich die hämodynamischen und funktionellen Myocardänderungen nach Korrektur der Mitralinsuffizienz (Unterbrechung des LV-LA-S) zurück?
3. Ist ein linksventrikulo-linksatrialer Kurzschluß als Modell der akuten Mitralinsuffizienz mit nicht quantifizierter valvulärer Mitralinsuffizienz vergleichbar?
4. Wie wird die Myocardfunktion nach Korrektur des Klappenfehlers durch positiv inotrope Stimulation mit Dobutamin beeinflusst?

METHODIK

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

Die Versuche wurden an 16 gesunden Schäferhunden beiderlei Geschlechts mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von $26,5 \pm 3,3$ kg durchgeführt.

I Narkose, allgemeine Präparations- und Messtechnik

60 Minuten vor Einleitung der Narkose wurden die Tiere mit 1 ml Atropinsulfat¹ und 2 ml Thalamonal² intramuskulär prämediziert. Die Narkose wurde mit Ketanest³ (10 mg/kg Körpergewicht) intravenös eingeleitet. Nach Relaxation mit Pancuroniumbromid⁴ wurden die Tiere intubiert und mit einem Sauerstoff-Lachgas-Gemisch im Verhältnis 1:1 durch einen volumen-gesteuerten Respirator Engström* beatmet. Das Atemvolumen betrug 10 ml/kg Körpergewicht mit einem endexpiratorischen Druck von 10 cm H₂O. Die Anästhesie wurde mit einer kontinuierlichen Infusion von 1,5 mg/kg x min Piritramid⁵ und 2 ml (4 mg) Pancuronium⁴ pro Stunde als Einzelinjektion unterhalten. Intermittierend wurden Blutgasanalysen durchgeführt, um Normabweichungen im Säure-Basen-, und Elektrolyt-Haushalt zu korrigieren. Im einzelnen wurden Sauerstoff- und CO₂-Partialdruck, Sauerstoffsättigung, Blut-pH, Base-excess sowie Standard-Bicarbonat und Hämatokrit (Mikrobestimmung nach Hedin) bestimmt.

1 Atropin-Sulfat Dobrena, Dobrena-Arzneimittel, Berlin

2 Thalamonal-Janssen, Janssen GmbH, Düsseldorf

3 Ketanest, Parke-Davis Comp.

4 Pancuronium Organon, Organon-Technika, Oberschleißheim

5 Piritramid, Dipidolor, Janssen Düsseldorf

* Engström 300 KK Medical AB Jungner Instruments, Solna
Stockholm/Schweden

Die Blutgasanalysen wurden über einen AVL-Gas-Check nach Harnoncourt* bestimmt. Der Säuregrad des Blutes wurde in einem pH-Bereich zwischen 7,35 - 7,45 gehalten. Die Kalium- und Natriumwerte wurden mit einem Flammenphotometer** bestimmt und den Werten entsprechend im Normbereich gehalten. Für Infusionen zur Aufrechterhaltung der Flüssigkeits- und Elektrolytbilanz wurden verwendet: Glucose Salvia 5,52 %⁶, Ringer-Lösung⁷ und Kalium-Magnesiumaspartat⁸, Natriumbikarbonat 8,4 %⁹, Rheomakrodex 10 %¹⁰, Hämaccel¹¹. Die Ausscheidungsfunktion wurde an Hand der durch einen Blasenkatheter ausgeschiedenen Urinmengen überwacht. Der aktuelle Blutzuckerwert wurde in 30-minütigen Abständen bestimmt (Schnelltest nach Boehringer***).

Als Zugang für die Infusionen wurde die rechte Vena jugularis präpariert und ein Katheter bis in Höhe des rechten Vorhofes vorgeschoben. Durch Verwendung von gekoppelten Drei-Wege-Hähnen konnten mehrere Lösungen gleichzeitig infundiert werden, zudem war die Messung des zentralvenösen Druckes möglich.

* AVL Gasscheck nach Harnoncourt, Brunner, München

** Flammenphotometer 450 Corning, Scientific Instruments, Medfielt, Mass./USA

*** Boehringer, Mannheim

6 Glucose-Lösung, Salvia, Boehringer, Mannheim

7 Ringer-Lösung, Salvia, Boehringer, Mannheim

8 Inzolen, Dr. F. Köhler-Chemie, Alsbach, Bergstraße

9 Natriumbikarbonat-Lsg. 8,4 %, Fresenius, Bad Homburg

10 Rheomakrodex 10 %, Knoll, Ludwigshafen

11 Hämaccel 3,5 %, Behring, Marburg/Lahn

Pharmaka, wie Piritramid⁵ (Analgesie) und Dobutamin¹² wurden kontinuierlich mit Infusionspumpen* über getrennte Teflonkatheter in den rechten Vorhof appliziert. Zur Entnahme der arteriellen Blutproben wurde die linke Arteria femoralis kanuliert.

Über an den Extremitäten subcutan eingestochene Nadelelektroden wurde ein Standard-EKG (Ableitung II) abgeleitet (Mingograph 82, 8-fach-Schreiber, Tinte)** und damit kontinuierlich die Herzfrequenz aufgezeichnet.

Zur Messung des Aortendruckes wurde ein Mikrotipkatheter-Spitzenmanometer (Millar, Microtip, pressure transducer PC 470)*** verwendet, welches über die rechte Arteria carotis supra-valvulär vorgeschoben und mit Hilfe eines Gummi-Tourniquets fixiert wurde.

Zur Messung des Druckes im linken und rechten Ventrikel (systolisch und enddiastolisch) sowie der Arteria pulmonalis wurden durch Stichincisionen am Myocard wassergefüllte Teflonkatheter eingebracht. Der Katheter der Arteria pulmonalis wurde vom rechten Ventrikel aus in die Position distal der Pulmonal-Klappen gelegt. Die Vorhof-Druckkatheter wurden jeweils durch eine Stichincision des Herzohres positioniert. Die Stichincisionen wurden mit Teflonfilz-bewehrten U-Nähten und Gummi-Tourniquets verschlossen.

12 Dobutamin, Dobutrex^R, Lilly, Gießen/Lahn

* Perfusor E, Braun Melsungen, Typ 871112
Perfusor E, Braun Melsungen, Typ 871102

** Mingograph 82, Siemens Elema

*** Millar Instruments Inc., Houston/Texas, USA

Die Registrierung der Druckverläufe erfolgte über die in die Herzhöhlen eingebrachten Katheter in Verbindung mit je einem Statham Druckwandler (Gould p 23 dp)* bzw. Siemens Elektromanometer 033 I** (linker Ventrikel).

Lage der Druckkatheter (Abb. 4):

Am linken Ventrikel wurde der Druckmess-Katheter in die Ventrikelwand im Bereich der Herzspitze gesetzt, rechts-ventrikulär lagen die Katheter mehr herzbasiswärts in der Vorderwand. Der Katheter der Arteria pulmonalis war am nächsten der Herzbasis gelegen.

Registrierung:

Die Druckmessungen wurden für linkes und rechtes Herz gesondert registriert. Links erfolgte die kontinuierliche Schreibung auf einem 8-Kanal-Schreiber*** (Tinte). Im einzelnen wurden aufgezeichnet:

EKG (II. Ableitung), linker Vorhofdruck (PLA), Aortendruck (PAO), linker Ventrikeldruck syst./enddiast. (PLV, LVeDP), Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt) und der Quotient aus dp/dt max und isovolumetrischem Druck dp/dt max/Ip.

Für das rechte Herz wurden kontinuierlich auf einem 6-Kanal-Schreiber Siemens-Elema-Mingograph 62**** geschrieben: EKG (II. Abl.), rechter Ventrikeldruck (PRV), Druckanstiegsgeschwindigkeit dp/dt, pulmonaler Arteriendruck (syst./diast., PPA), rechter Vorhofdruck (PRA).

* Statham Instruments Inc., Oxnard/California, USA

** Siemens, Erlangen

*** Mingograph 82, Siemens Elema

**** Mingograph 62, Siemens Erlangen

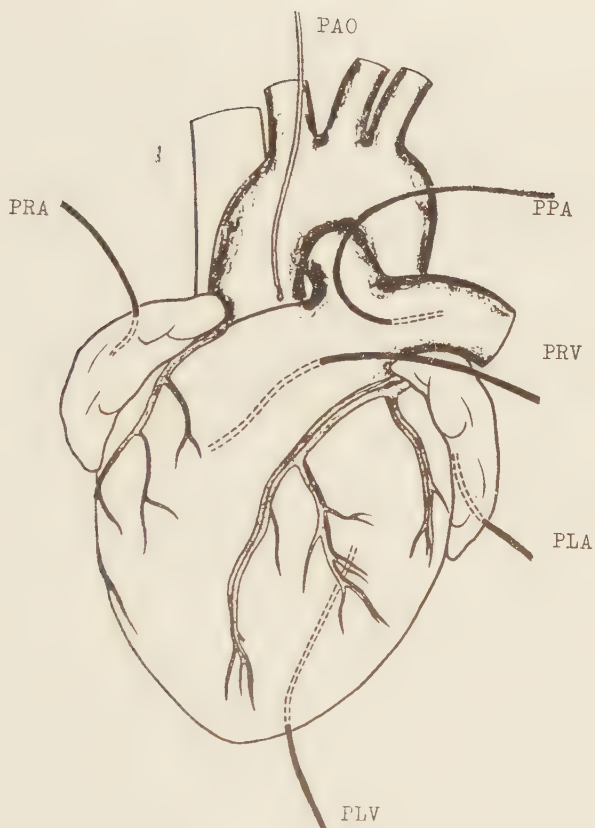


Abb. 4

Schematische Darstellung der Präparation zur Messung der globalen Herzfunktion. Lage der Druckmeßkatheter.

PAO: Druck in der Aorta ascendens

PLA: Druck im linken Vorhof

PLV: Druck im linken Ventrikel (systolisch und end-diastolisch)

PPA: Druck in der Arteria pulmonalis

PRV: Druck im rechten Ventrikel

PRA: Druck im rechten Vorhof

Die kontinuierliche Volumenflußmenge der Aorta bzw. das Herzzeitvolumen (HZV) wurde mit einem 18 mm elektromagnetischen Flowkopf (Gould, Statham*), gekoppelt an ein Flowmeter Gould SB 2202*, bestimmt. Die Aorta wurde an ihrem Ursprung freipräpariert und der Strömungsaufnehmer die Aorta eng umfassend angelegt.

Als Zugang zum Herzen wurde die mediane Längssternotomie in Rückenlage gewählt. Der eröffnete Thorax wurde mit zwei Rippensperrern gespreizt. Das Pericard wurde längs geschlitzt und an beiden Seiten mit Haltenähten an der Haut oder Thoraxmuskulatur fixiert. Durch die so gebildete Pericardschale erhielt das Herz eine stabile und funktionsungestörte Lage (35).

* Statham Instruments Inc., Oxnard, Calif. USA

II Messung der regionalen Myocardfunktion

Zur Bestimmung der regionalen Myocard-Mechanik wurde das elektroakustische Ultraschall-Laufzeitprinzip benutzt, das von Bugge-Asperheim 1969 (15) beschrieben und 1973 von Franklin (27) für cardiale Messungen entwickelt wurde. 1974 modifizierten Hagl-Heimisch diese Methode, die für tierexperimentelle Untersuchungen und auch intraoperativ beim Menschen anwendbar wurde (34, 35, 36, 38, 42, 55, 81, 89, 90, 91, 92, 93).

Die folgende Beschreibung der Methode basiert auf den Ausführungen von Hagl (Habil. Schrift 1977, 36).

1. Prinzip

Schallschwingungen, deren Frequenz größer als 20 kHz ist, liegen im Ultraschallbereich. Für messtechnische Aufgaben werden im allgemeinen Schallfrequenzen zwischen 0,5 und 15 MHz verwendet. Die Schallausbreitung erfolgt in biologischen Geweben mit Ausnahme des Knochens longitudinal, d. h. in mechanischen Dichtewellen. Die Schallgeschwindigkeit c ist dabei abhängig von der akustischen Impedanz Z des Gewebes, die innerseits der Dichte ρ des Mediums proportional ist: $Z = c \cdot \rho$

Die mittlere Schallgeschwindigkeit beträgt in biologischen Geweben 1,5 mm/ μ s. Diese relativ niedrige Fortpflanzungsgeschwindigkeit des Ultraschalls ermöglicht die direkte Messung der Schalllaufzeit selbst über kurze Distanzen. Es gilt die Beziehung zwischen Schallgeschwindigkeit c , Wellenlänge λ und Frequenz f : $c = \lambda \cdot f$.

Beim Eindringen einer Schallwelle in ein Medium nimmt die Schallintensität infolge Streuung, Reflexion und Absorption progressiv ab. Mit zunehmender Frequenz wird die Eindringtiefe des Ultraschalls geringer.

Die Schallschwächung sowie die durch die Frequenz bestimmte Eindringtiefe erfordern somit die Wahl einer entsprechenden Frequenz bei einer gewünschten Eindringtiefe. Wenn die Schallgeschwindigkeit bekannt und die akustische Impedanz des vorliegenden Mediums homogen ist, kann die Laufzeit des Ultraschalls zwischen zwei wählbaren Punkten in einem statischen oder dynamischen System zur direkten Messung der Entfernung bzw. Entfernungsänderung benutzt werden. Die Laufzeit ist der Entfernung bzw. Entfernungsänderung proportional.

Bekannte Schallgeschwindigkeit und homogene akustische Impedanz sind bei Messung von Dimensionsänderungen am Herzen gegeben (34-36, 38).

2. Technik

Messfühler

Als Ultraschall-Sender und -Empfänger werden piezoelektrische "Kristalle" mit einer Resonanzfrequenz von 5 MHz verwendet. Die Kristalle sind kreisförmig aus einer Blei-Titanat-Zirkonat-Keramik* geschnitten und haben einen Durchmesser von 1,5 bis 2 mm. Die Dicke beträgt 0,45 mm. Teflonüberzogene Miniaturleitungen aus Alloy 135** sind mit den Kristallen verlötet. Diese Legierung besitzt einen sehr niedrigen elektrischen Widerstand bei hoher Flexibilität. Sende- und Empfängerkristalle sind im Aufbau identisch und in ihrer Funktion gegeneinander austauschbar (Abb. 5).

Auf Grund der piezoelektrischen Eigenschaft der Kristalle wird der Sendekristall durch Spannungsimpulse zu Dicken-Schwingungen seiner Eigenfrequenz (5 MHz) angeregt, die er dem umgebenden Medium als Dichtewelle mitteilt (umgekehrter piezoelektrischer Effekt). Die auf den Empfängerkristall treffenden Schallwellen versetzen diesen ebenfalls in mechanische Schwingungen (Abb. 5).

* LTZ 2, Transducer Products, Torrington, Connecticut, USA

** Gore Inc. Newark Delaware USA

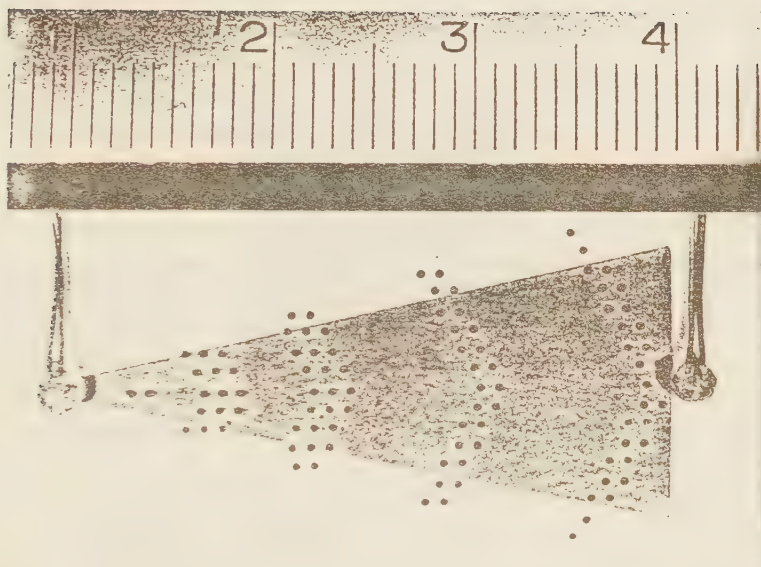


Abb. 5

Abbildung eines Meßfühlerpaares zur Messung phasischer Längenänderungen. Sender- und Empfängerkristall sind austauschbar.

(Mit freundlicher Genehmigung von Herrn Priv.Doz. Dr.S.Hagl und Herrn Dipl.Ing. W.Heimisch).'

Hier erfolgt die Umwandlung in elektrische Potentiale (direkter Piezoeffekt). Das Schallfeld des Wandlers hat im Nahfeld die Form eines Zylinders und weitet sich mit zunehmender Entfernung vom Sender konisch auf. Der Sinus des Divergenzwinkels ist der Wellenlänge λ direkt und dem Durchmesser d des Kristalls umgekehrt proportional ($\sin = 1,22 \frac{\lambda}{d}$). Aus den physikalischen Kenngrößen der verwendeten Kristalle ergibt sich ein Öffnungswinkel der Schallkeule von $10^\circ 30'$. Der Schallabstrahlwinkel der Kristalle kann durch das Aufbringen einer akustischen Linse aus Mehrkomponenten Epoxidharz (Beckopox)* auf 30 bis 45° vergrößert werden. Dadurch können die Empfänger-kristalle auch bei Richtungsänderungen der Schallachse durch Veränderungen der Ventrikelgeometrie die Schallwellen der Sender empfangen. Gleichzeitig werden die Kristalle und die elektrischen Anschlüsse von dem Kunststoff gegenüber der Umgebung isoliert.

Die Messstrecke eines Myocardsegmentes wird durch den Abstand eines Ultraschallsender/empfänger-Paares definiert. Die dynamischen Längenänderungen der definierten Myocardstrecken während des Herzzyklus werden durch fortlaufende Messung der Ultraschallaufzeit phasengetreu mit hoher Auflösung aufgezeichnet. Entsprechend den Entfernungen der Wandlerpaare nimmt die Laufzeit diastolisch zu, systolisch ab. Aus der sich ändernden Laufzeit während einer Herzaktion resultiert die Kurve der diastolisch/systolischen Längenänderung (Abb. 6, 7).

Elektronische Schaltung (Abb. 8)

Als Messgröße wird die Zeit t definiert. Der gesamte zeitliche Funktionsablauf der Messelektronik mit der in ihr enthaltenen Kalibriereinheit wird von einem Oszillator gesteuert, dessen Grundfrequenz durch einen Eichquarz auf exakt 1 MHz stabilisiert ist, da eine hohe Genauigkeit der zeitbestimmenden Komponenten erforderlich ist.

* Farbwerke Hoechst, Frankfurt

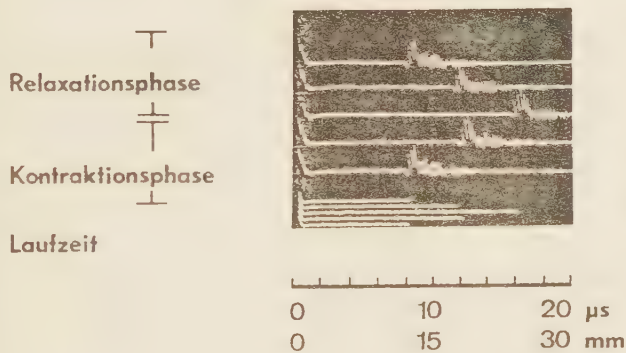


Abb. 6

Momentaufnahme der Ultraschall-Laufzeit zwischen Sender und Empfänger während eines Herzzyklus.

(Mit freundlicher Genehmigung von Herrn Priv.Doiz. Dr.S.Hagl und Herrn.Dipl.Ing. W.Heimisch).

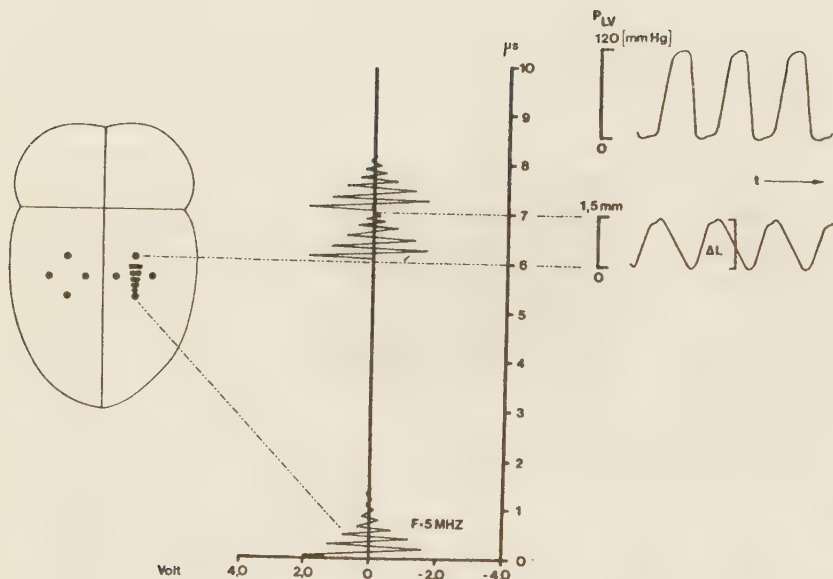


Abb. 7

Schematische Wiedergabe des Ultraschall-Laufzeitverfahrens zur direkten Bestimmung myokardialer Segmentlängen. Durch kontinuierliche Messung der Differenz zwischen maximaler und minimaler Ultraschall-Laufzeit erfolgt die Aufzeichnung phasischer Längenänderung definierter Myokard-segmente während des Herzzyklus.

Block – Schaltbild

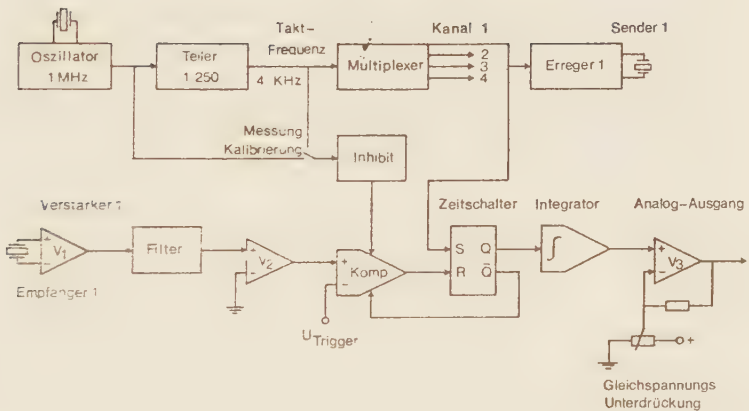


Abb.8

Blockschaltbild der 4 Kanal Meßgeräte zur Bestimmung der Ultraschall-Laufzeit (mit freundlicher Genehmigung von Herrn Dipl.Ing. W.Heimisch).

Diese Grundfrequenz wird über einen digitalen Teiler (1:250) auf eine Messfolgefrequenz von 4,0 KHz reduziert. Durch die Ablaufsteuerung werden 4 identische Messkanäle nacheinander aktiviert. Die Messwiederholfrequenz pro Kanal beträgt deshalb 1 KHz. Da der Multiplexer den im Zyklus folgenden Messkanal 4000 mal pro Sekunde ansteuert, beträgt der zeitliche Abstand zwischen zwei aufeinander folgenden Messungen $250\text{ }\mu\text{s}$. Derselbe Messkanal wird daher jeweils nach 1 ms wieder aktiviert. (Laufzeit einer Dichtewelle bei z. B. 15 mm Distanz: $10\text{ }\mu\text{s}$). Oszillator, Teiler und Multiplexer bilden eine Einheit, Sender und Empfänger-schaltkreise sind für jeden Kanal separat aufgebaut.

Die Erregerschaltung gibt nach jeweils 1 ms einen elektrischen Impuls mit einer Dauer von 5 bis 10 ns an den als Schallsender arbeitenden elektroakustischen Kristall ab. Der Impuls regt den Wandler zu rasch abklingenden Dicken-schwingungen der Eigenfrequenz 5 MHz an. (Dadurch können Entfernungen ab ca. 5 mm gemessen werden). Die erzeugten longitudinalen Wellenimpulse durchsetzen mit Schallgeschwindigkeit die Meßstrecke und treffen nach endlicher Laufzeit auf den Empfängerkristall.

Die ankommenden Dichtewellen werden vom Empfänger in elektrische Schwingungen der gleichen Resonanzfrequenz (5 MHz) umgesetzt. Die Amplituden der Resonanzschwingungen werden durch einen Verstärker (V_1) um das 10- bis 50-fache verstärkt. Wenn das verstärkte Signal eine manuell vorgebbare Triggerschwelle überschreitet, wird von einem dem Verstärker nachgeschalteten Komparator dieses Signal als Empfangssignal erkannt. Gleichzeitig wird mit der Erregung des Senderkristalls in der elektronischen Schaltung eine positive Gleichspannung eingeschaltet, bis der Komparator das Empfangssignal erkannt hat. Zum Zeitpunkt der Erkennung des Empfangssignals wird diese positive Gleichspannung auf

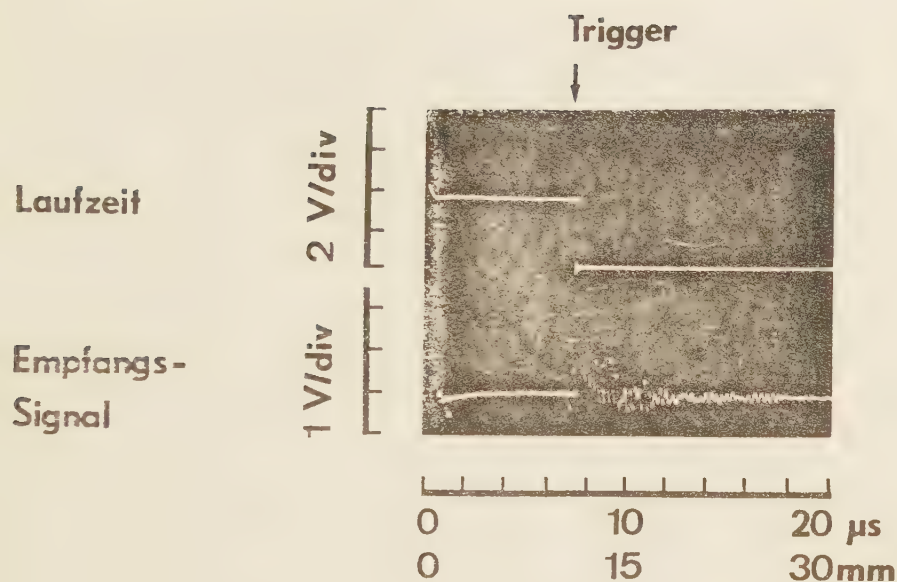


Abb. 9

Triggerimpuls an der 1.Halbwelle des Empfängersignals. Zur Zeit 0 regt im Senderkristall ein 10 ns dauernder Spannungsimpuls diesen in Schwingungen mit der Eigenfrequenz an. Zugleich wird ein Komparator gesetzt. Der Schallimpuls durchläuft die Meßstrecke und erreicht nach endlicher Laufzeit den Empfängerkristall, welcher die mechanische Schwingung in ein Spannungssignal umformt. Dieses Signal wird verstärkt und durch den Komparator mit einer einstellbaren Triggerschwelle verglichen. Sobald die 1.Halbwelle diese wählbare Schwelle übersteigt, schaltet der Komparator an seinem Ausgang auf 0 Volt. Das positive Tor am Kom-

paratorausgang zeigt in seiner Länge unmittelbar die Laufzeit an und kann nach Integration mit herkömmlichen Registriergeräten in Form einer der Laufzeit proportionalen Spannung aufgezeichnet werden.

(Mit freundlicher Genehmigung von Herrn Dipl.Ing. Heimisch).

Null zurückgesetzt. Dadurch ist am Schalterausgang ein Rechtecksignal verfügbar, das in seiner Länge der eben gemessenen Laufzeit identisch ist. (Abb. 9) Die Fläche unter diesem Spannungstor wird elektronisch integriert; über einen Ausgangsverstärker V_2 ist ein kontinuierlicher Spannungsverlauf verfügbar, der zu jeder Zeit dem Abstand zwischen Sender- und Empfängerkristall analog ist.

Um geringe Längenänderungen bei weitgehend gleicher Länge gespreizt darstellen zu können, läßt sich die der minimalen Gesamtlänge entsprechende Analogspannung unterdrücken. Die auf einem Registrierer verfügbare Schreiberbreite kann damit voll für die Aufzeichnung dynamischer Anteile des Meßsignals genutzt werden.

Eine Kalibrierung ist mit Hilfe des 1 MHz-Taktes in 1 μ s-Schritten jederzeit während des Versuchsablaufs möglich. Dabei übernimmt an Stelle des Komparatorausganges der 1 MHz-Kalibriertakt die "Rücksetz"-Funktion des Schalters.

3. Anwendung der Methode, Implantation in das Myocard

Die Ultraschall-Kristalle wurden in die Ventrikelwand zur Messung definierter Myocardsegmente implantiert. Da 4 Messkanäle zur Verfügung standen, wurden je 2 Wandlerpaare links- und rechtsventrikulär eingesetzt. Die Achsen der Längensegmente entsprachen am rechten und linken Ventrikel jeweils der großen und kleinen Herzachse (Abb. 10). Die dadurch definierten Myocardstrecken lagen im Bereich der Ausflußbahn beider Herzkammern basisnahe. Der Abstand von Sender- zu Empfängerkristall betrug 10 - 15 mm. Die Wandler wurden nach folgendem Vorgehen in das Myocard des schlagenden Herzens implantiert: Nach einer oberflächlichen Incision mit einem senkrecht geführten spitzen

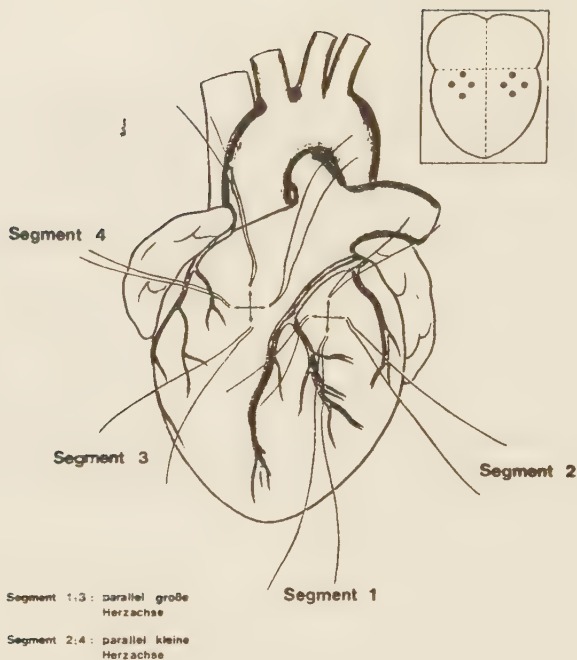


Abb. 10

Schematische Darstellung der Präparation zur Messung der regionalen Ventrikelfunktion.

- | | |
|---------------|---|
| Segment 1: L1 | Lage: Subendokardial, parallel große Herzachse, linker Ventrikel |
| Segment 2: L2 | Lage: Subendokardial, parallel kleine Herzachse, linker Ventrikel |
| Segment 3: L3 | Lage: Subendokardial, parallel große Herzachse, rechter Ventrikel |
| Segment 4: L4 | Lage: Subendokardial, parallel kleine Herzachse, rechter Ventrikel. |

Alle Ultraschallwandler werden möglichst basisnah implantiert.

Skalpell und geringen Spreizung der Stichwunde wurden die kugelförmigen Kristalle mit einem losen dünnen Führungskatheter (Länge 6-8 cm, $\varnothing$ 1 mm) stumpf bis in die subendocardiale Schicht vorgeschoben. Das Erreichen dieser Schicht war an einem spürbaren Widerstand zu erkennen. Die Lage der Kristalle zueinander und damit die Schallachse konnte durch leichte Drehungen optimiert werden. War das maximale Empfängersignal erreicht, wurden die Führungskatheter zurückgezogen. Die Wandler wurden so im Myocard belassen, eine zusätzliche Fixierung war nicht notwendig. Blutungen aus den Stichincisionen waren gering und sistierten nach kurzer Zeit vollständig. Entsprechend der dünnen rechten Ventrikelwand war die Implantation hier gelegentlich mit Schwierigkeiten verbunden (Perforation, 5-0 Prolene Naht). Eine Implantation war jedoch immer möglich.

Die Ultraschall-Laufzeitkurven wurden für rechten und linken Ventrikel gesondert aufgezeichnet. Rechtsventrikulär erfolgte die Registrierung auf einem 6-Kanal-Schreiber Siemens-Elema-Mingograph 62*, linksventrikulär auf einem 8-Kanal-Schreiber**.

* Mingograph 62, Siemens Erlangen

** Mingograph 82, Siemens Elema

III. Präparation einer valvulären Mitralinsuffizienz

Um die Vergleichbarkeit der hämodynamischen und dimensional Veränderungen einer valvulären Mitralinsuffizienz und der durch einen arteriellen Kurzschluß zwischen linkem Ventrikel und linkem Vorhof im Modell bewirkten Mitralinsuffizienz festzustellen, wurde bei 5 Tieren artifiziert ein Mitralsegel zerstört (Gruppe I).

Diese valvuläre Mitralinsuffizienz (MI) wurde wie folgt erzeugt:

Die Vorderwand des Myocards wurde im Bereich der Herzspitze mit einer durchgreifenden offenen U-Naht mit Teflonfilz-Widerlager versehen. Die Schenkel des offenen U erfaßten dabei ein etwa 1 cm großes, möglichst avaskuläres Quadrat. Die Fadenenden wurden durch ein Gummi-Tourniquet gesichert. Durch den abgedichteten Incisionskanal wurde eine Biopsiezange in den Ventrikel eingeführt, gleichzeitig wurde der rechte Zeigefinger durch eine Incision des Herzohres in den linken Vorhof eingeführt. Die Zangenspitze wurde mit Hilfe des Zeigefingers von der Ventrikelspitze zum Klappenapparat gelenkt, ein Klappensegel blind gefaßt und abgerissen.

Eine ausreichende Beschädigung des Klappenapparates konnte mit dem Finger im Vorhof durch den spürbaren Reflux aus dem Ventrikel beurteilt werden.

IV. Präparation einer quantifizierten Mitralinsuffizienz durch einen arteriellen Kurzschluß zwischen linkem Ventrikel und linkem Vorhof

Um eine Mitralinsuffizienz und ihre globalen und regionalen Auswirkungen auf das Myocard zu simulieren, wurde eine arterielle Kurzschlußverbindung zwischen linkem Ventrikel und linkem Vorhof hergestellt. Diese Verbindung führte Blut aus dem linken Ventrikel über eine Dacron-Gefäßprothese* in den linken Vorhof zurück. Der Durchmesser der Prothese betrug je nach Herzgröße der Tiere zwischen 10 und 14 mm, wobei das Refluxvolumen auf 40 % des Ausgangsherzzeitvolumen bemessen wurde. (Abb. 11) Die Gefäßprothese* wurde im Herzspitzenbereich in fortlaufender Naht mit einem 5-0 Prolene Faden auf das Myocard genäht. Die fortlaufenden Nähte wurden mit zusätzlichen einzelnen Haltenähten gesichert.

Um die Kurzschlußverbindung sicher, d. h. ohne Einengung und dicht in den Vorhof einführen und fixieren zu können, wurde die Dacron-Gefäßprothese über einen Kunststoffzylinder von gleichem Durchmesser und 4 - 5 cm Länge gezogen. Zylinder und Prothese wurden bündig abschließend durch Nähte miteinander verbunden. Um die Kurzschlußverbindung im linken Vorhof zu fixieren, wurde eine teflonbewehrte Tabaksbeutelnaht um das linke Herzohr gelegt, die mittels Tourniquet geschlossen werden konnte. Nach Abklemmung des linken Herzohres an seinem Ursprung zum Vorhof mit einer Vorhoffasszange, wurde das Herzohr in etwa 2 cm Länge eröffnet. Das starre Ende der Shuntverbindung wurde durch das Herzohr in den linken Vorhof eingeführt und die Tabaksbeutelnaht, die nun den starren Teil des Shunts umfaßte, mit Hilfe des langen Gummi-Tourniquets verschlossen.

* Microvil, Braun-Dexon GmbH, Spangenberg

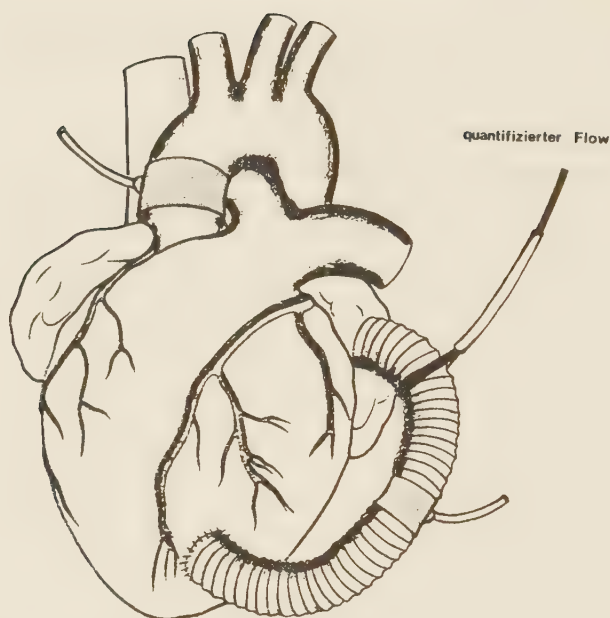


Abb. 11

Schematische Darstellung der Präparation des Links-ventrikulo-Linksvorhof-Kurzschlusses (LV-LA-Shunt). Das ventrikuläre Ende der 14 mm Velourprothese ist mit fortlaufender Naht direkt auf die linke Ventrikelspitze geheftet. Damit sich der aus der Ventrikelfwand gestanzte Myokarddefekt während der Kontraktion nicht einengt und so unterschiedliche, während des Herzzyklusses auftretende Ausflüsse verursacht, stabilisiert ein Plastikkonus gleichen Durchmessers die geschaffene Ventrikelloffnung im Spitzenbereich. Die Kurzschlußverbindung erreicht in leichtem Bogen,

knapp über dem Ventrikel ziehend, den linken Vorhof, in den sie über einen 2. Plastikonus eingebunden wird. Elektromagnetische Flußmessköpfe registrieren simultan das Minutenvolumen in Prothese und Aorta ascendens. Eine um den Linksventrikulo-Linksatrialen Kurzschluß gespannte Drossel gestattet die Einstellung der gewünschten Durchflußvolumina von 20 bzw. 40 % des Ausgangsherzzeitvolumens.

Das Myocard der Herzspitze wurde nach Befestigen beider Enden der Kurzschlußverbindung in der Prothese mit einem scharfen 10 mm $\varnothing$ Rohrmesser bei 14 mm Prothesendurchmesser in langsamer Drehbewegung ausgestanzt, wobei das Stanzinstrument in einer 2 cm langen Längsincision der Dacron-Prothese eingeführt war. Um zu verhindern, daß das ausgestanzte Myocardsegment in den Ventrikel gedrückt wurde und sich damit die Öffnung des Ventrikels während des Versuches wieder verschließen konnte, wurde vor Aufnähen der Prothese eine tiefgreifende Einzelnaht (3-0 Faden) gelegt. Die Fadenenden wurden durch das hohle Stanzinstrument nach außen geführt und vom Operateur gehalten. War das Myocardsegment abgetrennt, konnte es durch das Rohr nach außen gezogen werden. Um einen Verschluß der ausgestanzten Myocardöffnung durch die Kontraktionen des Herzmuskels zu verhindern, wurde ein 2,5 cm langer starrer Kunststoffzylinder (10 mm Durchmesser) durch die Längsincision des Shunts in die ausgestanzte Myocardöffnung gebracht und mit Nähten fixiert. Abschließend erfolgte in fortlaufender Naht mit einem 5-0 Prolene-Faden der Verschluß des Längsschnittes der Dacron-Prothese. Vor dem vollständigen Verschluß wurde die vorhofnahe Klemme geöffnet, und die Prothese sicher entlüftet mit heparinisiertem Blut gefüllt. Nach Überprüfung einer einwandfreien Durchgängigkeit wurde der Shunt bis Versuchsbeginn mit einer Bulldog-Klemme unterbrochen.

Nach Herstellung der Kurzschlußverbindung wurde der Flow-Kopf zur Messung des Shunt-Volumens angebracht. Das Shuntvolumen wurde auf 40 % des Ausgangs-Herzzeitvolumens (HZV) bemessen und konnte durch Verkleinerung des Strömungsquerschnittes mit Hilfe eines Tourniquets modifiziert werden (Abb. 11).

Das Regurgitationsvolumen durch diesen linksventrikulo/ linksatrialen Kurzschluß (LV-LA-S) wurde mit Hilfe eines um die Kurzschlußverbindung angelegten 10 mm elektromagnetischen Flowkopfes (Gould, Statham*), gekoppelt an ein Flowmeter Gould SB 2202*, gemessen.

* Statham Instruments Inc., Oxnard, Calif. USA

V Zeitlicher Versuchsablauf und Versuchsgruppen

Nach Kanulierung der Arterien und Venen erfolgte die Eröffnung des Thorax und des Perikards. Die Druckmesskatheter und Flow-Messköpfe wurden installiert; anschließend wurden die Ultraschall-Kristalle implantiert und die Präparation der Kurzschlußverbindung (LV-LA-S) bzw. die Klappenzerstörung, wie beschrieben, durchgeführt. Nach den operativen Vorbereitungen wurde ein steady state der Herzkreislauffunktion abgewartet bzw. durch Ausgleich des Säure-Basen- und/oder Flüssigkeitshaushaltes herbeigeführt. Nach Eichung aller Messvorrichtungen und Kalibrierung der Ultraschall-Laufzeitkurven erfolgte vor Öffnung des linksventrikulo-linksatrialen Shunts bzw. vor der Klappenzerstörung die Aufzeichnung der Kontrollwerte. Dann wurde der LV-LA-S langsam, d. h. auf 1 Minute begrenzt, geöffnet, bzw. die Klappe zerstört.

Versuchsgruppen

Gruppe I mit artefizieller valvulärer MI

Dieses Kollektiv umfaßte 5 Tiere. Während des Beobachtungszeitraums erfolgte keine Beeinflussung dieser Tiergruppe durch pharmakologische oder sonstige Maßnahmen.

An insgesamt 11 Tieren wurde durch den linksventrikulo-linksatrialen Shunt eine akute Mitralinsuffizienz simuliert. Die Shuntzeit dauerte bei allen Tieren 30 Minuten. Danach wurde die MI durch Abklemmen des LV-LA-S "korrigiert". Dabei ließen sich zwei weitere Tiergruppen abgrenzen:

Gruppe II, die Kontrollgruppe, bei welcher nach LV-LA-S-Unterbrechung keinerlei therapeutische Maßnahme angewendet wurde. Sie umfaßte 5 von 11 Tieren.

6 Tieren (Gruppe III) wurde nach Abklemmen des LV-LA-S das positiv inotrop wirksame Pharmakon Dobutamin in der Dosierung $10 \mu\text{g/kg}\cdot\text{min}$ appliziert. Nach 25-minütiger Infusion wurde die Applikation des Pharmakons beendet, da die hämodynamischen Meßparameter die Ausgangswerte erreicht hatten.

Zwei, 40 Minuten überlebende Tiere der Gruppe III, wurden 75 Minuten nach Beendigung des ersten LV-LA-S einer zweiten 30-minütigen Shuntphase unterzogen. 20 Minuten nach Beseitigung des Shunts und unter kontinuierlicher Dobutamin-Applikation verstarben auch diese Hunde.

Meßwerte wurden eine Minute nach Klappenzerstörung bzw. Freigabe des LV-LA-S und folgend in 5-minütigem Abstand bei allen Tieren registriert.

Nach Unterbrechung des LV-LA-S wurden die Meßwerte bei allen Tieren gleichfalls nach einer Minute und folgend in 5-minütigem Abstand aufgezeichnet.

Die Zeitabstände der Dobutamin-Gruppe nach Beendigung des LV-LA-S betrugen 5 Minuten; nach 25 Min. wurde die Dobutamin-Applikation beendet.

Bei jedem Meßzeitpunkt wurden folgende Parameter kontinuierlich registriert bzw. bestimmt:

Blutgasanalyse und Elektrolyte, Blutzucker.

Linker Ventrikel: Ekg, PLA, PRV, PAO, dp/dt , $dp/dt \max/I_p$, Segmentlängen I und II (Paar I parallel große Herzachse, Paar II senkrecht dazu).

Rechter Ventrikel: Ekg, PRA/PPA, PRV, dp/dt , Segmentlänge III, IV (Paar III parallel große Herzachse, Paar IV senkrecht dazu).

Aorten- und Durchflußvolumen der Kurzschlußverbindung.

Nach dem Exitus der Tiere wurde das Herz seziiert und makroskopisch begutachtet.

VI Statistik

Von den gewonnenen Messdaten der Versuchsgruppen wurde der Mittelwert mit Standardabweichung und der mittlere Fehler des Mittelwertes errechnet. Die Signifikanz von Veränderungen wurde mit Hilfe des gepaarten t-Testes nach Fischer geprüft. Unterschiede zweier Gruppen waren signifikant, wenn sich $p < 0,05$ errechnete. Die Berechnungen wurden mit dem Hewlett-Packard-Kalkulator HP 8930 A* durchgeführt.

Die Myocard-Segmentlängen wurden absolut in Millimeter angegeben und auf eine Vergleichslänge der diastolischen Endlänge (EDL) von 10 mm bezogen. Die Längenänderung in % des Ausgangswertes wurde ebenfalls auf die EDL bezogen angegeben.

* Hewlett-Packard, Taufkirchen

E R G E B N I S S E

A REGIONALE FUNKTIONSMUSTER DEFINIERTER MYOCARDSEGMENTE VOR UND WÄHREND ÄNDERUNG DER VENTRIKELFUNKTION

I Normale regionale Funktionsmuster der Myocarddynamik

Der normale zeitliche Ablauf der Längenveränderungen eines definierten Myocardsegmentes während eines Herzzyklus wird in dem Schema der Abb. 12 dargestellt. Durch die simultane Registrierung von Ekg, PAO, PLV als Referenzgrößen ist eine Zuordnung der einzelnen Anteile der Längenänderungskurve zu den jeweiligen Phasen einer Ventrikelkontraktion möglich.

Am Beginn der Diastole nach Öffnung der Mitralklappe nehmen die Längen der Kurven rasch zu und gehen anschließend in einen langsameren Anstieg über. Die maximale Geschwindigkeit der Längenänderung fällt in die frühe Ventrikeldiastole. Am Ende der Diastole wächst, der Kontraktion der Vorhöfe entsprechend, die Dehnungsgeschwindigkeit erneut. Sie beträgt 7 % - 10 % der Gesamtkontraktion (Hagl, 36). Die Kurven haben nun ihre maximale Dehnung, die enddiastolische Länge (EDL), erreicht. Dieser Zeitpunkt fällt mit der R-Zacke des EKG und dem enddiastolischen Druck der Ventrikelkurve zusammen. Während der isovolumetrischen Phase der Ventrikelkontraktion erfolgt bei zunehmender Spannungsentwicklung eine nur geringe Änderung der Segmentlängen. Im Verhalten der Längenänderungen besteht während dieser Phase ein wichtiger Unterschied: Längensegmente (L_1), die parallel zur großen Herzachse abgegriffen werden, verkürzen sich in geringem Ausmaß, während Segmente (L_2), die parallel zur kleinen Herzachse ausgerichtet sind, eine geringe Zunahme ihrer Länge erfahren.

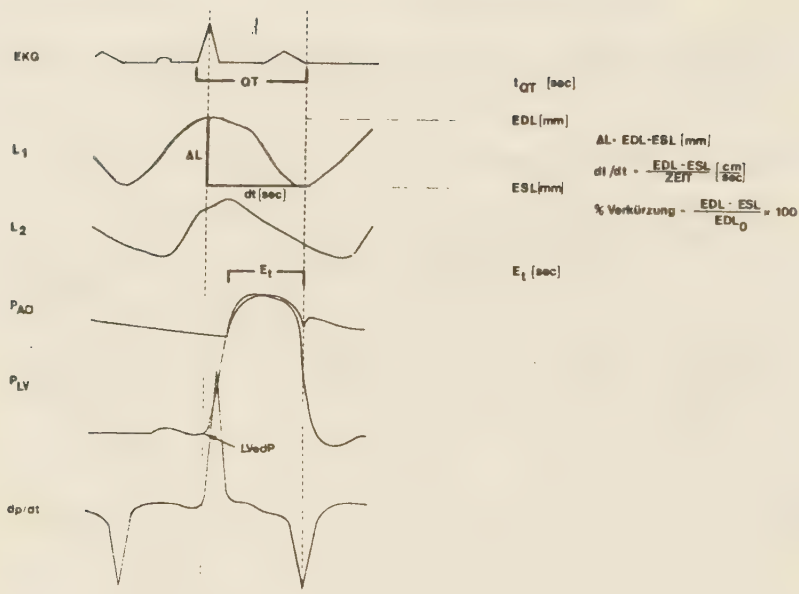


Abb. 12

Schematische Darstellung der linksventrikulären Hämodynamik und regionalen Myokardmechanik.

L_1 : Segment 1, parallel zur großen Herzachse, linker Ventrikel im Subendokard.

L_2 : Segment 2, parallel zur kleinen Herzachse, linker Ventrikel, subendokardial.

EDL: Enddiastolische Länge

ESL: Endsystolische Länge

ΔL : Verkürzungsamplitude als Differenz zwischen EDL und ESL

dl/dt : Mittlere Verkürzungsgeschwindigkeit

PAO: Aortendruck

PLV: Druck im linken Ventrikel

LVedP: Enddiastolischer Druck im linken Ventrikel

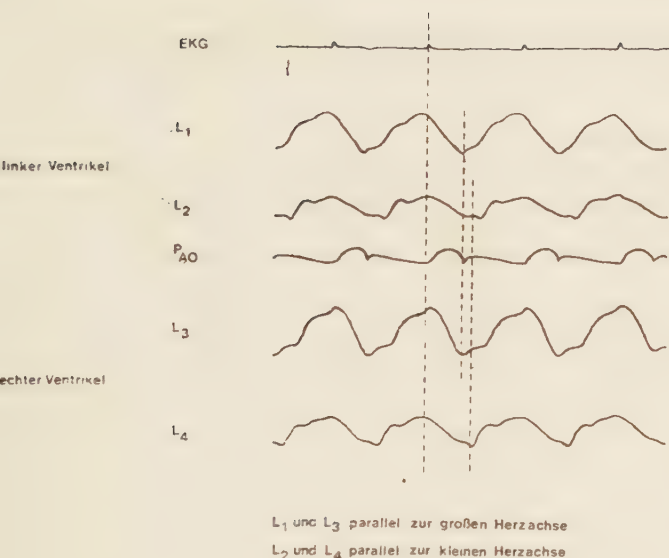
dp/dt: Maximale Anstiegsgeschwindigkeit

Der Beginn der eigentlichen Verkürzungsphase wird durch die Aortenklappenöffnung markiert. Während der Ejektionsphase ändert sich die Verkürzungsgeschwindigkeit nicht. Segmente, die parallel zur großen Herzachse liegen, erreichen ihr Maximum der Verkürzung mit annähernd konstant bleibender Geschwindigkeit zum Zeitpunkt der Aortenincisur. Diese maximale Verkürzung wird als endsystolische Länge (ESL) bezeichnet. Senkrecht zu diesem Kontraktionsvektor arbeitende Segmente verkürzen sich mit etwas geringerer Geschwindigkeit und erreichen ihre kürzeste Länge (ESL) mit dem Ende der Relaxationsphase der Ventrikeldruckkurve, d. h. sie verkürzen sich noch, wenn das senkrecht dazu liegende Segment bereits wieder an Länge zunimmt (Schema d. Abb. 12, 13, 14).

Unter physiologischen Bedingungen bestehen keine Verlaufsunterschiede im Grundmuster zwischen rechtem und linkem Ventrikel.

Formanalytisch können aus den Veränderungen der registrierten Kurvenformen Störungen des geordneten Kontraktionsablaufes des Herzmuskels erkannt werden, da die dynamischen Funktionsmuster definierter Myocardsegmente eine einheitliche Grundform besitzen, die unabhängig von der Lage zu den Herzachsen ist.

L_1 und L_2 geben das dynamische Verhalten eines subendocardialen, parallel zur großen und kleinen Herzachse des linken Ventrikels abgegriffenen Myocardsegmentes wieder. L_3 und L_4 repräsentieren die Segmentdynamik des rechten Ventrikels, ebenfalls parallel zur großen und kleinen Herzachse abgeleitet. L_1 des linken Ventrikels entspricht in seiner Anordnung L_3 rechtsventrikulär, L_2 dem rechtsventrikulären Segment L_4 .



nach einer Originalregistrierung

Abb. 13

Verdeutlicht die Differenz der Ultraschallaufzeit zwischen den Herzachsen. Die Paare 1 und 3, jeweils parallel zur großen Herzachse angeordnet, im linken bzw. rechten Ventrikel, erreichen mit der R-Zacke bzw. dem Anstieg der Aortendruckkurve ihre diastolische Endlänge. Die systolische Länge markiert das Ende der T-Zacke bzw. die Aorteninzissur. Paar 2 und 4, die Muskelsegmente parallel zur kleinen Herzachse abgreifen, verzeichnen geringgradige Längenzunahmen nach der R-Zacke und erreichen die endsystolische Länge nach der Aorteninzissur, während in Paar 1 und in Paar 3 die Längen bereits wieder zunehmen.

Unter physiologischen Bedingungen besteht kein Verlaufs-
unterschied im Grundmuster zwischen rechtem und linken
Ventrikel.

PAO: Aortendruckkurve

EKG: Elektrokardiogramm der Ableitung II

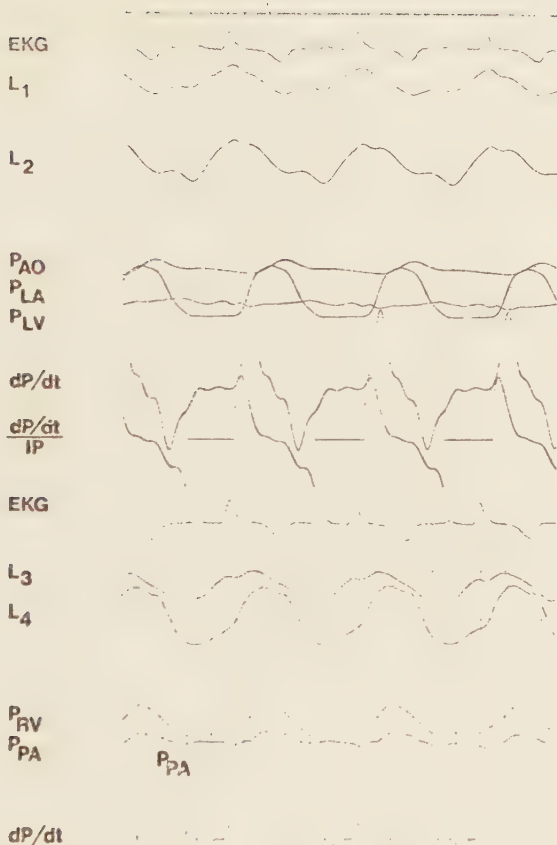


Abb. 14

Normaler Kontraktionsverlauf der Segmente $L_1 - L_4$ in Relation zu den Referenzgrößen

EKG

PAO Mittlerer Aortendruck

PLA Druck im linken Vorhof

PLV Druck im linken Ventrikel

dp/dt Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel

$dp/dt/IP$ Quotient aus maximaler Druckanstiegsgeschwindigkeit und Druck im linken Ventrikel

PRV	Druck im rechten Ventrikel
PPA	Druck in der Arteria pulmonalis
dp/dt	Druckanstiegsgeschwindigkeit im rechten Ventrikel
Segment L ₁ :	Länge eines Wandsegmentes, parallel zur großen Herzachse, im Subendokard des linken Ventrikels
Segment L ₂ :	Länge eines Wandsegmentes, parallel zur kleinen Herzachse, im Subendokard des linken Ventrikels
Segment L ₃ :	Länge eines Wandsegmentes, parallel zur großen Herzachse, im Subendokard des rechten Ventrikels
Segment L ₄ :	Länge eines Wandsegmentes, parallel zur kleinen Herzachse, im Subendokard des rechten Ventrikels

(Originalregistrierung)

(Erklärung siehe Text)

Die während der isovolumetrischen Phase stattfindende Verformung von einer ellipsoiden in eine eher kugelförmige Gestalt des Herzens bedingt eine Zunahme des kleineren Herzdurchmessers, erkennbar an der Dehnung des parallel dazu verlaufenden Segmentes L_2 bzw. L_4 . Entsprechend der Abstandsminderung der Herzspitze zur Herzbasis nehmen L_1 bzw. L_3 während dieser Phase ab. Dehnung bzw. Verkürzung definierter Myocardstrecken während der isovolumetrischen Phase betreffen auch das Myocard des rechten Ventrikels trotz geringerer Muskelmasse und widersprechen den bis jetzt bekannten Kontraktionsvorstellungen des rechten Herzens, wonach die rechte Ventrikelwand ähnlich einem Blasebalg auf das Septum zuklappt (Blasebalg-Phänomen nach Rushmer, 76).

Neben formalanalytischen Aussagen stehen quantitative Parameter der regionalen Myocard-Mechanik zur Verfügung:

1. EDL, enddiastolische Länge
2. ESL, endsystolische Länge

Diese Längen sind direkt aus den Kurven in mm ablesbar.

3. Verkürzungsspannweite ΔL ; Differenz zwischen EDL und ESL

EDL wurde definitionsgemäß zum Zeitpunkt der R-Zacke des EKG, die ESL zur Zeit 2% nach vor dem negativen Ausschlag von dp/dt min. übereinstimmend mit der Aortenblutdruckkurve abgelesen (89-91, Abb. 12).

Da die Abstände der Ultraschallsender und -empfänger willkürlich im Verhältnis zur Größe des einzelnen Sondennetzes waren, erlaubte nur die Relativierung auf eine enddiastolische Ausgangslänge den Vergleich der Segmentlängen und -änderungen unterschiedlicher Tiere miteinander.

EDL, ESL, ΔL wurden deshalb auf eine Ausgangslänge von 10 mm relativiert: Division der abgelesenen Werte durch EDL des Ausgangswertes und Multiplikation mit 10. (Daraus ergibt sich eine dimensionslose Größe.)

$$\frac{\text{Länge } x}{\text{EDL (Kontrollwert)}} \times 10$$

4. dL/dt (cm/sec), mittlere Verkürzungsgeschwindigkeit während der Ejektionsphase. dL entspricht der Amplitude, dt der Zeit zwischen R-Zacke (Ekg) und Aortenincisur. Auch dieser Parameter wurde auf 10 mm enddiastolische Ausgangslänge relativiert.

5. Verkürzungsamplitude ΔL in %

$$\frac{\text{EDL} - \text{ESL}}{\text{EDL (Kontrollwert)}} \times 100$$

Die Abbildung 14 zeigt normale regionale Funktionsmuster einer Originalregistrierung mit den Referenzgrößen Ekg, Aortendruck, linker Vorhofdruck, linker Ventrikel-
druck, dp/dt und $dp/dt \text{ max/IP}$.

Dabei bedeutet

L_1 : Subendocardiales Myocardsegment parallel zur großen Herzachse, herzzäquator-nahe abgegriffen

L_2 : Subendocardiales Myocardsegment parallel zur kleinen Herzachse

L_1 und L_2 sind dem linken Ventrikel zugeordnet, L_3 und L_4 dem rechten Ventrikel

L_3 : Subendocardiales Myocardsegment parallel zur großen Herzachse

L_4 : Subendocardiales Myocardsegment parallel zur kleinen Herzachse.

Die Kurven vergleichen das unterschiedliche Verhalten während der isovolumetrischen Kontraktionsphase zueinander im Lot stehender Segmente: Verkürzung der Segmente parallel der großen Herzachse (L_1 , L_3); geringe Längenzunahme der Segmente parallel zur kleinen Herzachse (L_2 , L_4).

11 Formänderung definierter Myocardsegmente bei akuter Änderung der Ventrikelfunktion durch eine valvuläre Mitralinsuffizienz

a) Linker Ventrikel

Nach Zerstörung der Klappe wurde der ansteigende Schenkel der Segmentlängen während der raschen Füllungsphase steiler bei Zunahme der absoluten diastolischen Maximallängen. Nach dem steilen Anstieg verlief die Kurve auf einem annähernd horizontalen diastolischen Plateau. Es war eine nur noch geringe Längenzunahme zu sehen. Der systolische abfallende Schenkel der Kurve wurde ebenfalls steiler und erfolgte in kürzerer Zeit. Diese Veränderungen sind in der schematischen Abbildung 15 rechts oben und der Originalregistrierung der Abbildung 21 zu erkennen. Segmente parallel zur großen Herzachse (L_1) zeigten einen horizontalen diastolischen Verlauf bis zur systolischen Verkürzung (Plateau), Segmente parallel zur kleinen Herzachse (L_2) wiesen einen geringen diastolischen Anstieg zur EDL auf; diese diastolische Phase war bei Segment L_2 kürzer, die Amplitude größer als bei Segment L_1 .

b) Rechter Ventrikel

Während linksventrikulär die Füllungsgeschwindigkeit und Segmentdehnung zunahmen, war zum gleichen Zeitpunkt rechtsventrikulär eine Zunahme der endsystolischen Längen eingetreten. Nach der systolischen Längenzunahme folgten die enddiastolischen Längen (EDL) mit einem Anstieg. Mit zunehmender Dauer erfolgte die systolische Verkürzung mit größerer Steilheit. Präfinal kam es auch rechtsventrikulär zu einer Zunahme der Steilheit des diastolischen und systolischen Schenkels der Segmentlängenkurven. Eine diastolische Plateaubildung war bei Segment L_3 zu beobachten (Abb. 21).

III. Formänderung definierter Myocardsegmente bei akuter Änderung der Ventrikelfunktion nach arteriellem Kurzschluß zwischen linkem Ventrikel und linkem Vorhof

a) Linker Ventrikel

Während der 30-minütigen akuten Phase einer Volumenbelastung durch einen arteriellen Kurzschluß zwischen linkem Ventrikel und linkem Vorhof (LV-LA-S) waren regelmäßig Veränderungen im Funktionsablauf der regionalen Myocarddynamik zu beobachten.

Nach der Freigabe des LV-LA-S erfolgte bei einer absoluten enddiastolischen Längenzunahme eine raschere diastolische Füllung. Der Anstieg des diastolischen Kurvenanteiles wurde steiler. Daran schloß sich eine langsamere Zunahme bis zum diastolischen Maximum an, während die systolische Verkürzungs- und Relaxationsphase unverändert blieben. Eine isovolumetrische Längenzunahme des Segmentes parallel zum kleinen Herzdurchmesser war nicht mehr zu erkennen. Die Veränderungen wurden von den parallel zur großen Herzachse abgegriffenen Segmenten zeitlich etwas früher vor den senkrecht dazu liegenden (L_2 , L_4) durchlaufen. Nach der Aortenincisur war bei L_2 noch eine Verkürzung zu beobachten, während L_1 bereits den Wendepunkt zum diastolischen Anstieg überschritten hatte.

Bei längerer Wirkdauer der preload-Belastung veränderten sich die linksventrikulären Segmentkurven: Der Anstieg der Segmentlänge während der raschen Füllung wurde noch steiler. Während der anschließenden Phase bis zur EDL war nur noch eine geringe oder keine Zunahme zu verzeichnen. Diese Phase der sich kaum verändernden Segmentlängen erschien gegenüber dem Ausgangsbild verlängert. Die sich anschließend systolische Verkürzung zeig-

te ebenfalls einen steileren Abfall der ESL in kürzerer Zeit. Die Amplitude wurde durch das Ansteigen der absoluten systolischen Längen kleiner. (Abb. 22, 23)

Nach Unterbrechung des LV-LA-S normalisierten sich die formanalytischen Veränderungen nicht. 25 Minuten nach Shuntunterbrechung bildeten sich vielmehr gleiche Veränderungen wie nach valvulärer MI aus. Nach dem Auftreten von diastolischem Bulging zeichnete sich zu diesem Zeitpunkt ebenfalls eine diastolische Plateaubildung ab. (Abb. 22)

b) Rechter Ventrikel

Rechtsventrikulär war nach Freigabe des Shunts eine signifikante Zunahme der endsystolischen Längen L_3 und L_4 zu beobachten, gleichzeitig wurden die Kontraktionsamplituden ΔL_3 bzw. ΔL_4 kleiner. Sekundär erfolgte eine signifikante Zunahme der enddiastolischen Längen für L_3 und L_4 . Die 20- 30 Minuten nach Beginn der Shuntzeit stattfindenden Änderungen der ESL waren im Ausmaß vergleichsweise zu den linksventrikulären endsystolischen Längen größer (Vgl. Tabellen).

Nach Beseitigung des LV-LA-S nahm die Verkürzungsgeschwindigkeit, erkenntlich an zunehmender Steilheit der diastolischen und systolischen Kurvenanteile von L_3 und L_4 , weiter zu. Die Formanalyse der rechtsventrikulären Segmentkurven weist 25 Min. nach LV-LA-S Unterbrechung diastolisches Bulging, übergehend in Plateaubildung, nach. (Abb. 22, 23)

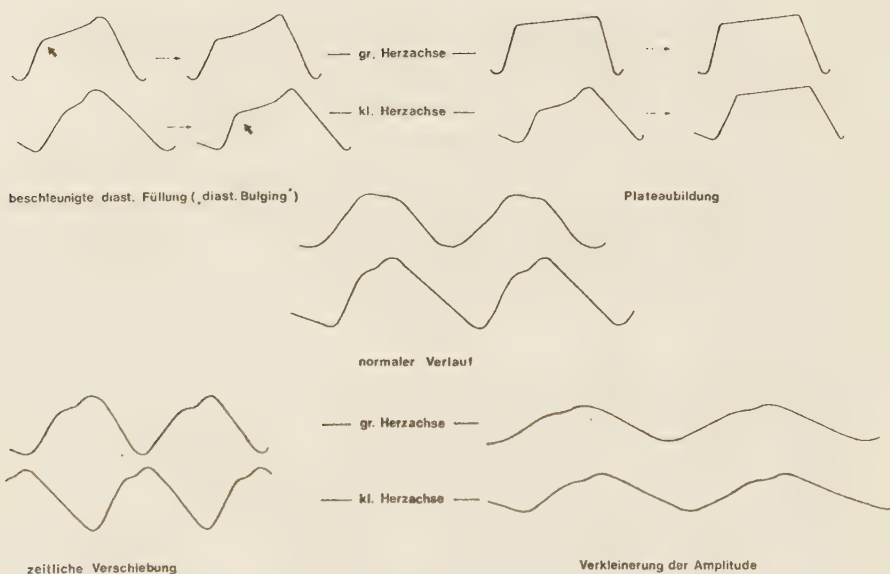


Abb. 15

Ausgehend vom normalen Grundmuster der regionalen Myokardmechanik für Segmente parallel zur großen und parallel zur kleinen Herzachse (Mitte der Abbildung) ergeben sich, formanalytisch, unter akuter Volumenbelastung (linksventrikulo-linksatrialer Kurzschluß bzw. valvuläre nicht quantifizierte Mitralinsuffizienz) ein "diastolisches Bulging" (links oben in der Abbildung) d.h. rasche diastolische Füllung mit anschließendem langsamen Anstieg für Segmente der großen und sukzessive für Segmente parallel der kleinen Herzachse (Pfeile). Weitere Volumen-

belastung führt in Segmenten parallel zu beiden Herzachsen zu einer Plateaubildung mit steiler diastolischer Füllung und beschleunigter systolischer Verkürzung bei gleichbleibender Verkürzungsamplitude bzw. enddiastolischen Längen (rechts oben in der Abbildung).

Zeitliche Verschiebungen der im Lot aufeinander stehenden Segmente in einem Ventrikel werden als Ausdruck unkoordinierter Ventrikelkontraktionen bei extremer Volumenbelastung beobachtet (links unten in der Abbildung). Präfinal, sowie eine veränderte Compliance des Myokards andeutend, verkleinern sich die Bewegungsamplituden der senkrecht zueinander stehenden Segmente mit zeitlicher Angleichung der diastolischen Füllungsphase und der systolischen Verkürzung (in der Abbildung rechts unten).

Im Vergleich zu normalen Funktionsmustern der regionalen Myocardmechanik bildeten sich unter akuter Volumenbelastung regelmäßig auftretende Formänderungen aus (Vgl. Abb. 15)

1. Diastolisches Bulging

Durch den Übergang der raschen diastolischen Dehnung mit steilem Anstieg in den fast horizontal und langsam verlaufenden Anteil mit geringer Längenzunahme erhalten die Kurven in diesem Abschnitt eine ausgebuchtete Form, was wir analog dem "systolischen Bulging" bei coronarer Minderperfusion als diastolisches Bulging bezeichnen (Abb. 15 links oben). Die systolische Verkürzung blieb unverändert. Bei weiterer Volumenbelastung des Ventrikels ging der Verlauf nach dem steilen Anstieg der raschen Füllung in eine leicht ansteigende (L_2) vorwiegend horizontale Strecke über (L_1), eine Kontraktion der Vorhöfe war nicht mehr zu erkennen, was einer nochmaligen spätdiastolischen geringen Längenzunahme entspräche. Von diesem Plateau fiel der systolische Schenkel mit ebenfalls erhöhter Steilheit ab. Die Kurve verlief auf einem Längen-Plateau, von dem sie in einer raschen Verkürzung systolisch abwich und sogleich wieder steil anstieg (Abb. 15 rechts oben).

2. Zeitliche Verschiebung

Neben dem Auftreten des diastolischen Bulging und Plateaubildung war eine weitere typische Veränderung, die zeitliche Verschiebung der Dimensionskurven gegeneinander, zu beobachten. Die systolische maximale Längenabnahme des Wandlerpaares 2 fand statt, wenn die Segmente des Wandlerpaares 1 fast die maximale diastolische Dehnung erreicht

hatten. Die hämodynamischen Referenzgrößen ließen sich dabei dem Segment parallel der kleinen Herzachse zuordnen (Abb. 15 links unten). Diese extreme zeitliche Diskordanz der senkrecht zueinander abgegriffenen Myocardsegmente beruhte auf den ausschließlich im Verlauf der großen Herzachse erfolgenden Kontraktionsvarianten.

3. Abflachung der Amplituden

Die Abnahme der Verkürzungsamplituden wurde vorwiegend am rechten Ventrikel beobachtet. Andererseits resultierte in Verbindung mit der Ausbildung eines Plateaus die Abflachung der Amplituden präfinal aus einem Stagnieren der EDL bei gleichzeitiger Zunahme der ESL auf einem erhöhten absoluten Längenniveau bei makroskopisch überdehnter Kammer (Abb. 15 re. unten).

Die zeitliche Verschiebung war reversibel, diastolisches Bulging dagegen kam in keinem Fall zu einer Rückbildung. Die Plateauausbildung in Verbindung mit der Abflachung der Amplituden trat charakteristischerweise und obligat in den präfinalen Phasen vor dem Versterben der Tiere auf. Manuelle und pharmakologische Reanimationsmaßnahmen blieben zu diesem Zeitpunkt in der Regel ohne Erfolg.

B GLOBALHÄMODYNAMISCHE UND REGIONALE MUSKELMECHANISCHE ÄNDERUNGEN

I Experimentelle valvuläre Mitralinsuffizienz

Alle Tiere ($n = 5$, Gruppe I) verstarben bis 60 Minuten nach der Klappenzerstörung. 30 Minuten nach der Klappenzerstörung gehen in die Zahlenangaben nur noch 3 Tiere ein, da 2 bis zu diesem Zeitpunkt verstarben. In den folgenden 10 Minuten verstarb ein weiteres. Das letzte Tier erreichte eine Überlebenszeit von 60 Minuten.

1) Hämodynamische Änderungen

Die vollständigen Werte geben die Tabelle 1 und die Abbildungen 16 a und b wieder.

1 Minute nach Läsion der Mitralklappe war der systolische linke Ventrikeldruck um 53,3 % signifikant abgefallen (von $116,75 \pm 30,2$ zu $62,25 \pm 10,01$ mmHg). Gleichzeitig war der mittlere Aortendruck um 48,6 % erniedrigt. Die Frequenz war um 24,3 % von $95,75 \pm 21,76/\text{min.}$ auf $119,0 \pm 30,83/\text{min.}$ angestiegen. Der Füllungsdruck (LVEDP) erhöhte sich um 79,2 % von $6,0 \pm 6,37$ mmHg auf $10,75 \pm 9,91$ mmHg. Der Vorhofmitteldruck erhöhte sich um 161 %, die v-Welle des Vorhofdruckes stieg um 258,3 % an ($32,25 \pm 25,15$ mmHg).

Nach 10 Minuten betrug der systolische Ventrikeldruck $64,33 \pm 28,0$ mmHg. Der Aortenmitteldruck belief sich auf $54,75 \pm 19,24$ mmHg. Die Frequenz betrug $120,25 \pm 23,81/\text{min.}$ Der LVEDP war weiter auf $15,12 \pm 9,16$ mmHg gestiegen und der Vorhofdruck (v-Welle) betrug $38,0 \pm 15,14$ mmHg.

Nach 30 Minuten nahm die Frequenz noch zu. Aorten- und Ventrikeldruck verhielten sich ansteigend, Füllungsdruck (LVEDP) und Druck im linken Vorhof zeigten eine abnehmende Tendenz.

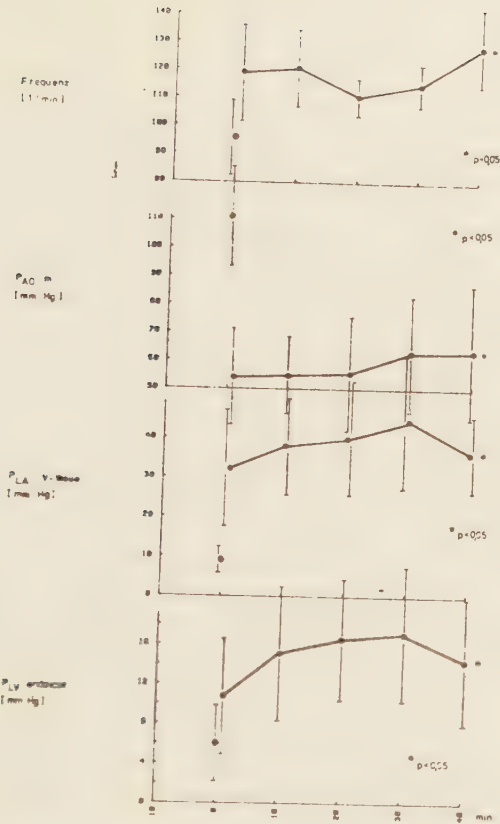


Abb. 16 a)

Auswirkungen einer nicht quantifizierten Mitralinsuffizienz auf die Hämodynamik des linken Ventrikels.

HF: Herzfrequenz

PAo m: Mitteldruck in der Aorta ascendens

PLA v: Druck im linken Vorhof, v-Welle

PLV endd.: Enddiastolischer Druck im linken Ventrikel

Die aufgeführten Meßdaten stellen Mittelwerte und ihre Fehlerbreite dar.

Index *: Statistisch signifikante Änderung gegenüber dem Kontrollwert

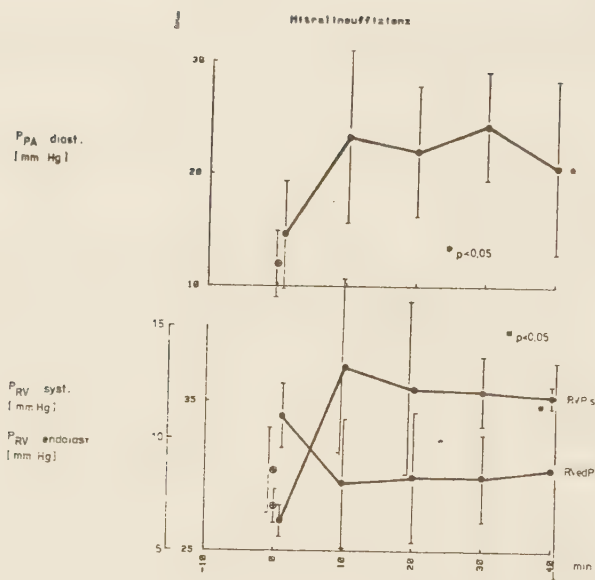


Abb. 16 b)

Auswirkungen einer nicht quantifizierten Mitralinsuffizienz auf die Hämodynamik des rechten Ventrikels.

PPA diast.: Diastolischer Druck in der Arteria pulmonalis

PRV syst.: Systolischer Spitzendruck im rechten Ventrikel

PRV enddiast.: Füllungsdruck im rechten Ventrikel.

Die eingetragenen Meßpunkte sind die Mittelwerte $\pm$ SEM aus Messungen der Tiergruppe I ($n = 5$).

Index *: Statistisch signifikante Änderung gegenüber dem Kontrollwert

Eine Minute nach Zerstörung der Klappe war der rechte Vorhofdruck signifikant mit $14,33 \pm 0,57$ mmHg erhöht gegenüber dem Kontrollwert von $6,0 \pm 4,69$ mmHg bei intakter Klappe. Der rechtsventrikuläre Füllungsdruck war nach 1 Minute um 29,4 % erhöht und betrug $11,0 \pm 3$ mmHg. Die übrigen rechtsventrikulären Drucke und der Druck der Arteria pulmonalis veränderten sich nicht signifikant. Nach 10 Minuten war der Druck der Arteria pulmonalis systolisch um 82,6 % ($39,25 \pm 16,52$ mmHg) bzw. diastolisch um 93,8 % ($23,25 \pm 5,9$ mmHg) erhöht. Der rechte Ventrikeldruck war um 33 % ($37,25 \pm 13,45$ mmHg) gestiegen. Der RVEDP nahm wieder bis $8,0 \pm 4,08$ mmHg (Kontrollwert $8,5 \pm 4,2$ mmHg) ab und verblieb im weiteren Verlauf auf diesem Niveau.

Zum Meßzeitpunkt 30 Minuten war der Druck der Arteria pulmonalis mit $40,0 \pm 6,2$ mmHg systolisch und $24,3 \pm 6,3$ mmHg diastolisch signifikant erhöht. Gleichfalls im signifikant erhöhten Bereich lag der rechtsventrikuläre Spitzendruck mit $35,6 \pm 2,5$ mmHg. Der rechte Vorhofdruck betrug $12,6 \pm 3,05$ mmHg (signifikant), keine signifikante Abweichung zeigte zu diesem Zeitpunkt der RVEDP.

2) Regionale Funktionsänderungen

a) linker Ventrikel; die vollständigen Werte des Wandlerpaars L_1 und L_2 geben die Tabellen 2 und 3 und die Abbildungen 16 a - e wieder.

Nachdem die Mitralklappen-Läsion gesetzt war, nahmen die enddiastolischen Längen in signifikante Bereiche zu. Diesem diastolischen Längenanstieg folgte verzögert die Zunahme der endsystolischen Längen. Die Segmentlängen ließen einen kontinuierlichen Anstieg erkennen.

Eine Minute nach Klappenzerstörung betrug EDL_1 $10,57 \pm 0,81$, ESL_1 $9,3 \pm 0,21$ (Kontrollwert $9,11 \pm 0,21$). Entsprechend der überwiegenden enddiastolischen Längenzunahme war ΔL vergrößert, die Verkürzungsgeschwindigkeit

hatte ebenfalls zugenommen.

Zum Meßzeitpunkt 10 Minuten nach Klappenzerstörung hatten sich die Segmentlängen, Verkürzungsgeschwindigkeit, ΔL und prozentuale Verkürzung in signifikantem Bereich erhöht.

Bei Meßzeitpunkt 30 Minuten betrug EDL_1 $12,39 \pm 0,11$; ESL_1 $9,95 \pm 0,04$ (Kontrollw.: $9,11 \pm 0,18$). ΔL hatte von $0,87 \pm 0,18$ auf $2,37 \pm 0,20$ zugenommen, die Verkürzungsgeschwindigkeit betrug $1,0 \pm 0,22$ cm/sec. (Kontrollw.: $0,31 \pm 0,08$ cm/sec.). Entsprechend war die prozentuale Verkürzung mit $23,75 \pm 2,2$ ($8,76 \pm 1,82$) gesteigert. EDL_1 hatte nach 30 Minuten eine Zunahme um 23,9 %, ESL_1 um 11,9 % erreicht. EDL_1 nahm nach 30 Minuten wieder geringfügig ab, blieb aber im Bereich der Signifikanz.

Die Längenveränderungen des Myocardsegmentes L_2 verhielten sich wie diejenigen von L_1 . Nach einer Minute betrug EDL_2 $11,15 \pm 1,6$; ESL_2 $9,03 \pm 0,51$ bei einer Ausgangslänge von $8,84 \pm 0,79$. ΔL erhöhte sich signifikant von $1,15 \pm 0,78$ auf $2,11 \pm 1,96$. Nach 20 Minuten war die größte Längenzunahme erreicht (EDL_2 37,8 %, ESL_2 20,4 %).

Bei Meßzeitpunkt 30 Minuten betrug EDL_2 $13,26 \pm 1,2$; ESL_2 $9,65 \pm 1,2$ vergleichsweise zu $8,84 \pm 0,79$ vor Klappenzerstörung. ΔL hatte mit $3,65 \pm 2,42$ weiter zugenommen, die Verkürzungsgeschwindigkeit hatte gleichfalls mit $1,43 \pm 0,98$ cm/sec. ihren höchsten Wert erreicht. Die prozentuale Verkürzung hatte mit $32,6 \pm 9,75$ fast das Dreifache des Ausgangswertes erreicht.

b) rechter Ventrikel; die vollständigen Werte des Wandlerpaares L_3 und L_4 geben die Tabellen 4 und 5 sowie die Abbildungen 16 a-e wieder.

Eine Minute nach erfolgter Klappenzerstörung waren weder endsystolisch noch enddiastolisch Längenzunahmen zu verzeichnen. ΔL ging zum Meßzeitpunkt eine Minute nach Klappenzerstörung auf $0,77 \pm 0,98$ zurück (Kontrollw. $1,0 \pm 0,88$).

Nach 10 Minuten erfolgte die endsystolische Verkürzung auf einem höheren Längenniveau, ESL_3 hatte von $8,99 \pm 0,88$ auf $9,39 \pm 0,32$ zugenommen. Zur gleichen Zeit betrug die enddiastolische Längenzunahme $10,11 \pm 0,17$ (Kontrollwert $10,0 \pm 0$). Primär hatten die endsystolischen Längen zugenommen, während die enddiastolische Längenzunahme kaum ins Gewicht fiel. Entsprechend war ΔL reduziert. Sekundär bewegte sich EDL_3 nach 40 Minuten im Bereich signifikanter Erhöhung ($10,19 \pm 0,6$), und die Amplitude wurde in ihrem Ausmaß wieder größer.

Die Verkürzungsamplitude $\Delta L \%$ betrug zum Meßzeitpunkt 30 Minuten $16,9 \pm 21,8$ (Kontrollwert $10,04 \pm 8,79$), nach 40 Minuten war $\Delta L \%$ $12,4 \pm 12,05$. (In diesen Wert gehen noch 3 Tiere ein, da bereits 2 Hunde zu diesem Zeitpunkt verstorben waren). Nach 30 Minuten war mit der Zunahme der enddiastolischen Länge eine Weitung der Verkürzungsamplitude, Zuanme der Verkürzungsgeschwindigkeit und prozentualen Verkürzung verbunden.

Bei den Segmentlängen L_4 hatten die ESL von $8,58 \pm 0,41$ auf $9,07 \pm 0,87$ beim Meßzeitpunkt 1 Minute nach Klappenzerstörung zugenommen, EDL erhöhte sich von 10 auf $10,16 \pm 0,98$. Ähnlich L_3 überwog die Steigerung der endsystolischen Länge. Nach 20 Minuten hatte EDL auf $10,65 \pm 0,72$ zugenommen (Kontrollw. $10,0 \pm 0$). Dieser Wert war im signifikanten Bereich. Den Veränderungen entsprechend war die Verkürzungsamplitude primär vermindert und nahm

bis zum Meßzeitpunkt 30 Minuten auf $1,2 \pm 1,5$ (Kontrollw. $1,0 \pm 0,88$) um $34,7 \pm 5,8 \%$ zu. Nach ebenfalls primärer Abnahme stieg die prozentuale Verkürzung wie die Verkürzungsgeschwindigkeit beständig an.

EDL_4 belief sich zum Meßzeitpunkt 30 Minuten nach Zerstörung der Klappe auf $10,7 \pm 0,9$, ESL_4 betrug $8,9 \pm 1,1$ vergleichsweise zu $8,58 \pm 0,41$ (Kontrollw.).

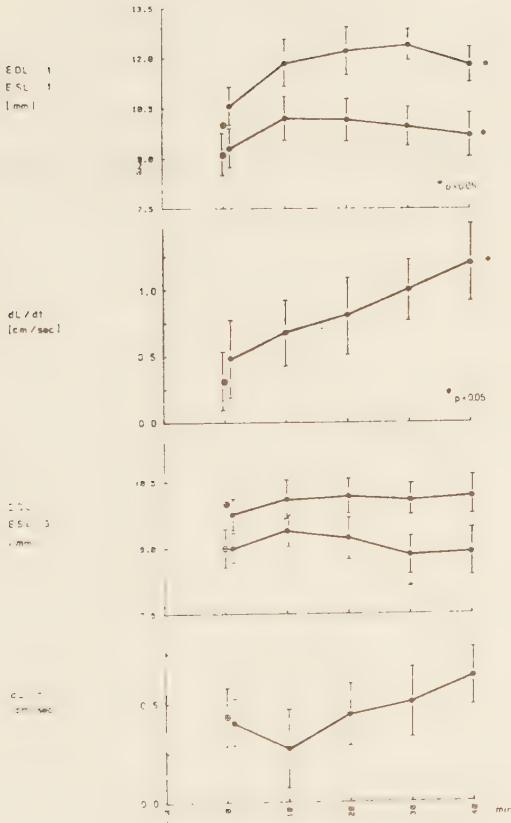


Abb. 16 c)

Effekt einer nicht quantifizierten valvulären Mitralinsuffizienz auf die regionale Myokardmechanik. Änderung der segmentalen Längen der Tiergruppe I (n = 5).

EDL₁, ESL₁: Segmentale Länge des Segmentes L₁, Lage: Parallel große Herzachse, linker Ventrikel, subendokardial.

EDL₃, ESL₃: Segmentale Länge des Segmentes L₃, Lage: Im Subendokard des rechten Ventrikels parallel zur großen Herzachse.

dL/dt_{1,3}: Mittlere Verkürzungsgeschwindigkeit der Segmente L₁ und L₃.

Wiedergegeben sind die Mittelwerte ± SEM aus Messungen

an 5 Tieren der Gruppe I .

Index * = Statistisch signifikante Änderung gegenüber
dem Kontrollwert .

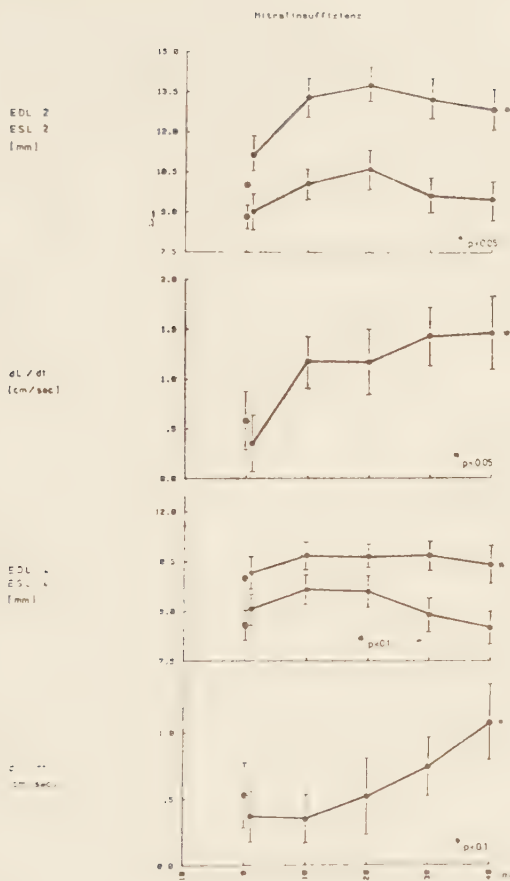


Abb. 16 d)

Effekt einer nicht quantifizierten valvulären Mitralinsuffizienz auf die regionale Myokardmechanik.

Tiergruppe I (n = 5).

EDL₂, ESL₂: Segmentale Längen für Segment L₂, parallel zur kleinen Herzachse im linken Ventrikel und subendokardial.

EDL₄, ESL₄: Segmentale Längen des Segmentes L₄, parallel zur kleinen Herzachse, im rechten Ventrikel, subendokardial.

dL/dt_{2,4}: Mittlere Verkürzungsgeschwindigkeit der Segmente L₂ bzw. L₄.

Aufgezeichnet sind die Mittelwerte und ihre Fehle
Index *: Statistisch signifikante Änderung gegenü
dem Kontrollwert.

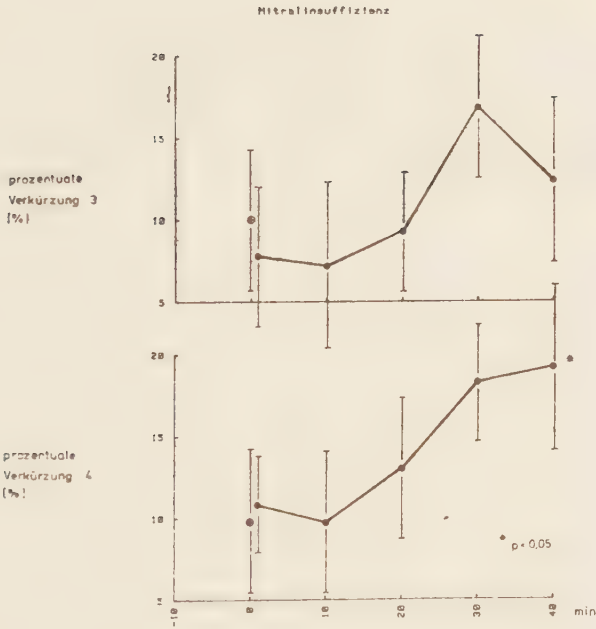


Abb. 16 e)

Änderung der regionalen Myokardfunktion bei nicht quantifizierter valvulärer Mitralinsuffizienz. Dargestellt ist die Verkürzungsamplitude% der Segmente L_3 und L_4 , Lage: Rechter Ventrikel, subendokardial, parallel zur großen bzw. kleinen Herzachse.

Die Meßpunkte stellen Mittelwerte und ihre Fehlerbreite dar.

Index *: Statistisch signifikante Änderung gegenüber dem Kontrollwert

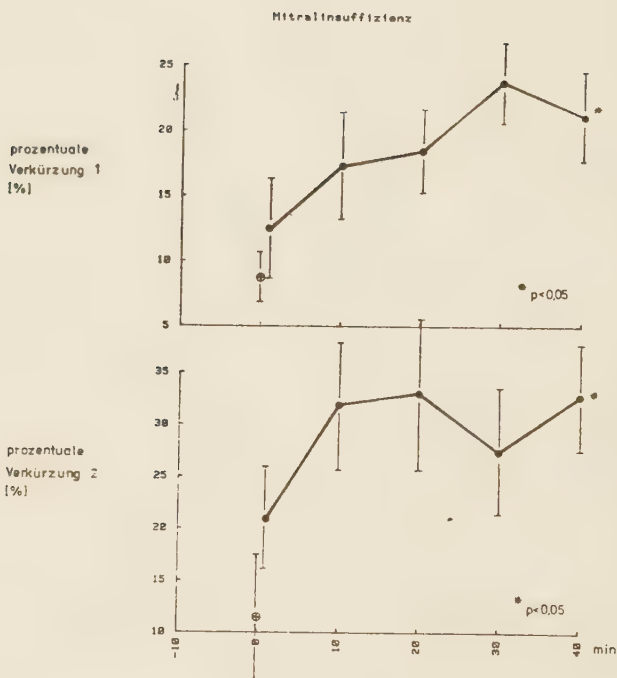


Abb. 16 f)

Effekt einer nicht quantifizierten valvulären Mitralinsuffizienz auf die regionale Myokardfunktion. Dar- gestellt ist die Verkürzungsamplitude $\Delta L\%$ für die Segmente L_1 und L_2 , Lage: Linker Ventrikel, subendo- kardial, parallel zur großen bzw. kleinen Herzachse. Die Meßpunkte geben die Mittelwerte und ihre Fehler- breite wieder.

Index *: Statistisch signifikante Änderung gegenüber dem Kontrollwert

II. Globalhämodynamische und muskelmechanische Änderungen während und nach quantifizierter Mitralinsuffizienz durch einen arteriellen Kurzschluß zwischen linkem Ventrikel und linkem Vorhof mit einem Regurgitationsvolumen von 40 % des Ausgangsherzzeitvolumens

Mit Erstellen dieser Tiergruppe (Gruppe II) wurde durch die genormte 30-minütige Volumenbelastung des linken Ventrikels über den LV-LA-S bzw. durch die Unterbrechung dieses Kurzschlusses die klinische Situation des Patienten mit Mitralinsuffizienz zum Zeitpunkt der operativen Korrektur simuliert. Die Vergleichbarkeit des Verhaltens während und nach LV-LA-S und bei valvulärer Mitralinsuffizienz (Gruppe I) wurde angestrebt. Es galt, die Verlaufsdynamik sowohl der hämodynamischen als auch muskelmechanischen Parameter unter der gegebenen Versuchsanordnung ohne beeinflussende pharmakologische Maßnahmen abzugrenzen. Die Gruppe bestand aus 5 Tieren. Die Überlebenszeit dieser Tiere betrug 25 ± 3 Minuten nach Unterbrechung des LV-LA-S.

1) Hämodynamische Änderungen

Die vollständigen Werte geben die Tabellen 6 a und 6 b und Abbildungen 17 a und b wieder.

Eine Minute nach Öffnen der Kurzschlußverbindung zwischen linkem Ventrikel und Vorhof fiel der systolische Ventrikeldruck um 35,6 % ab und erhöhte sich während der akuten Belastung nur geringfügig. Der Ventrikeldruck betrug $89,3 \pm 36$ mmHg gegenüber einem Ausgangsdruck vor LV-LA-S von $134,5 \pm 27,5$ mmHg. Der aortale Mitteldruck war eine Minute nach Freigabe des Shunts vom Ausgangswert

113,77 $\pm$ 16,3 mmHg auf 70,8 $\pm$ 25,7 mmHg erniedrigt. Die Abweichungen waren signifikant. Der Ventrikeldruck stieg während des 30-minütigen LV-LA-S wieder geringfügig auf 93,5 $\pm$ 60,6 mmHg an. Der Mitteldruck der Aorta betrug nach 30 Minuten Shunt 89,6 $\pm$ 34,4 mmHg. Das Refluxvolumen des LV-LA-S ließ den Druck im linken Vorhof (v-Welle) nach 20 Minuten um 119,9 % auf 33,25 $\pm$ 24,2 mmHg ansteigen, nach 30 Minuten betrug der Druck 32,5 $\pm$ 20,26 mmHg (Kontrollwert 15,12 $\pm$ 7,03 mmHg).

Die Restblutmenge erhöhte den Füllungsdruck des linken Herzens während der akuten Phase, wobei dieser kontinuierlich von 5,25 $\pm$ 2,75 mmHg auf 16,5 $\pm$ 11,54 mmHg (214 %) anstieg. Ein Frequenzanstieg war nicht zu verzeichnen.

Eine Minute nach Unterbrechung des Kurzschlusses erreichte der systolische Druck des linken Ventrikels wieder seinen Ausgangswert mit 136,25 $\pm$ 26,8 mmHg (Kontrollwert 134,5 $\pm$ 27,5 mmHg). Der LVEDP blieb mit 9,25 $\pm$ 5,32 mmHg gegenüber 5,25 $\pm$ 2,75 mmHg signifikant erhöht. Der mittlere Aortendruck blieb mit 92,0 $\pm$ 24,3 mmHg gegenüber 113,17 $\pm$ 16,3 mmHg (Kontrollwert) erniedrigt. In den folgenden 25 Minuten erfolgte ein kontinuierlicher Abfall des Aorten- wie Ventrikeldruckes. Nach 25 Minuten war der PLV um 31,8 % von 134,5 $\pm$ 27,5 mmHg auf 95,0 $\pm$ 16,3 mmHg, der mittlere PAO um 45,3 % des Kontrollwertes von 113,77 $\pm$ 16,3 auf 62,0 $\pm$ 6,4 mmHg abgesunken. Wie schon während der akuten Phase war eine Steigerung der Herzfrequenz nicht aufgetreten. Nach Beseitigung des Rückflusses durch den LV-LA-S in den linken Vorhof konnte sich der PLA (v-Welle) normalisieren. Nach 20 Minuten stiegen linker Vorhofdruck und linksventrikulärer Füllungsdruck steil an. Zum Meßzeitpunkt 25 Minuten nach LV-LA-S-Ende war der LVEDP auf 20,3 $\pm$ 7,5 mmHg (Kontroll-

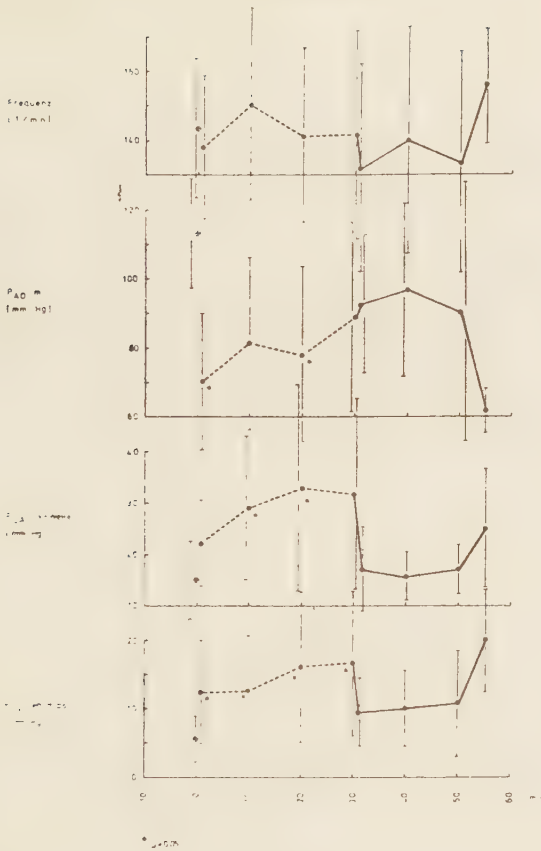


Abb. 17 a)

Effekt eines Linksventrikulo-Linksatrialen Kurzschlusses (LV-LA-Shunt) von 40 - 45 % Shuntvolumen, bezogen auf das Ausgangsherzzeitvolumen, auf die linksventrikuläre Funktion.

Tiergruppe II (n = 5); Körpergewicht $23,5 \pm 5,5$ kg. Gegenüber Tiergruppe I (Abb. a - d) begrenzt sich die Phase der akuten Mitralinsuffizienz (LV-LA-Kurzschluß als unterbrochene Linie) auf 30 min.

HF: Frequenz

PAo m: Mittlerer Aortendruck

PLA v: Druck im linken Vorhof (v-Welle)

PLV enddiast.: Enddiastolischer Druck im linken Ventrikel

Die eingetragenen Meßpunkte sind Mittelwerte $\pm$ SEM aus Messungen von 5 Tieren der Tiergruppe II.

Index * = statistisch signifikante Änderung gegenüber dem Kontrollwert.

Als Ausdruck der durch die Kurzschlußzeit gesetzten myokardialen Schädigung dokumentieren steigende LVEDP und LAP (v-Welle), abfallender aortaler Mitteldruck die drohende linksventrikuläre Insuffizienz, die nach 55 ± 3 min ad exitum der Tiere führte.

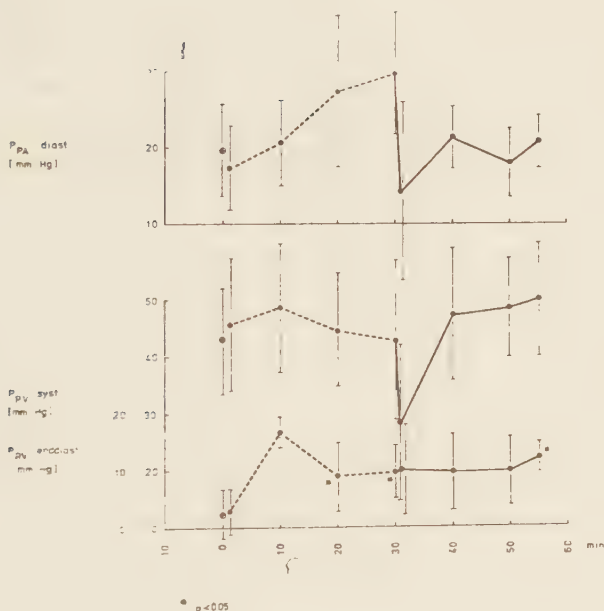


Abb. 17 b)

Effekt eines Linksventrikulo-Linksatrialen Shuntes (40 % des Ausgangsherzminutenvolumens) auf die rechtsventrikuläre Funktion. Ausgewählt sind die Parameter: Diastolischer Pulmonalisdruk (PPA diast.), rechtsventrikulärer Spitzendruck (PRV syst.) und der enddiastolische rechtsventrikuläre Druck (PPV enddiast.). Die Meßpunkte entsprechen denen der Abb. 16 a). Sie stellen Mittelwerte $\pm$ SEM der Tiergruppe II (n = 5) dar.

Index * = Statistisch signifikante Änderung gegenüber dem Kontrollwert.

Die akute 30-minütige Volumenbelastung links führt rechtsventrikulär zu signifikanten Druckanstiegen (afterload-Erhöhung), die nach der akuten Phase innerhalb von 25 ± 3 min (nach Shuntschluß) den Exitus der Tiere zufolge haben.

wert: $5,25 \pm 2,75$ mmHg) angestiegen. Die v-Welle des linken Vorhofs stieg auf $25,5 \pm 12,2$ mmHg von $17,13 \pm 7,26$ mmHg eine Minute nach Shuntende signifikant an.

Rechtsventrikulär war nach 30 Minuten LV-LA-S der systolische Druck der Arteria pulmonalis von $27,6 \pm 4,77$ mmHg auf $36,42 \pm 13,34$ mmHg angestiegen, der diastolische Druck erhöhte sich von $19,9 \pm 6,38$ mmHg auf $29,9 \pm 8,47$ mmHg. Der Spitzendruck des rechten Ventrikels war unverändert. Der rechtsventrikuläre Füllungsdruck zeigte kontinuierlich ansteigende Tendenz und war nach 30 Minuten Shuntzeit von $2,38 \pm 4,19$ mmHg (Kontrollwert) um 288 % auf $9,25 \pm 4,6$ mmHg signifikant erhöht. Bei steigender Nachlast des rechten Ventrikels und zunehmendem Füllungsdruck war auch eine Zunahme des rechten Vorhofdruckes zu beobachten, der mit $14,2 \pm 6,4$ mmHg (Kontrollwert $3,6 \pm 5,41$ mmHg) nach 30 Minuten Shuntbelastung signifikant erhöht war.

Nachdem die linksseitige akute Volumenbelastung beseitigt war, fiel bereits eine Minute nach der Unterbrechung des LV-LA-S der systolische und diastolische Druck der Pulmonalarterie systolisch von $36,42 \pm 13,34$ mmHg bzw. diastolisch von $29,9 \pm 8,47$ mmHg (zum Zeitpunkt 30 Min. LV-LA-S) wieder auf das Ausgangsniveau ab ($19,0 \pm 14,73$ mmHg; $14,33 \pm 11,59$ mmHg). Der rechtsventrikuläre Spitzendruck fiel nach Shunt-Ende ebenfalls kurzfristig auf $28,33 \pm 26,54$ mmHg ab, stieg aber wieder auf $47,67 \pm 12,86$ mmHg an und veränderte sich nicht mehr wesentlich bis Versuchsende ($46,88 \pm 10,09$ mmHg nach 25 Minuten nach LV-LA-S-Ende). Der PRA fiel kurzfristig von $14,2 \pm 6,24$ mmHg auf $8,5 \pm 3,5$ mmHg eine Minute nach LV-LA-S ab. Nach 20 Minuten war der PRA mit $10,0 \pm 3,61$ mmHg signifikant erhöht, und stieg in den folgenden 5 Minuten

weiter auf $13,5 \pm 4,8$ mmHg an. Der Füllungsdruck des rechten Ventrikels blieb auch nach der Belastungsphase hoch ($10,17 \pm 8,43$ mmHg), er sank nicht unter die signifikant erhöhten Druckwerte am Ende der Shuntzeit ($9,25 \pm 4,6$ mmHg) ab. Der rechte Vorhofdruck und rechtsventrikuläre Füllungsdruck blieben nach der akuten Phase erhöht und nahmen weiter zu. Durch das dadurch gekennzeichnete Rechts- und Linksherzversagen kamen die Tiere innerhalb 30 Minuten ad exitum.

2) Regionale Funktionsänderungen

Vollständige Werte: Tabellen 7 a, b - 10 a, b und Abbildungen 17 c - d.

a) linker Ventrikel

Tabellen 7 a, b und 8 a, b geben die Segmentlängenänderungen der Wandlerpaare L_1 und L_2 des linken Ventrikels wider, Tabellen 9 a, b und 10 a, b die Segmentlängenänderungen des Wandlerpaares L_3 und L_4 des rechten Ventrikels.

Nach der Freigabe des Shunts mit 40 % Regurgitationsvolumen erfolgte eine kontinuierliche Zunahme der EDL von L_1 . Nach einer Minute betrug die Zunahme 6,9 %, 8 % nach 30 Minuten ($10,80$). Die Längenzunahme war bereits nach einer Minute signifikant. Nach 10 Minuten folgte der enddiastolischen Längenzunahme eine Zunahme der systolischen Minimallängen um 8,2 %, das bedeutete eine Zunahme von $8,96 \pm 0,37$ auf $9,35 \pm 0,45$. Entsprechend der diastolischen Längenzunahme vergrößerte sich die Verkürzungsamplitude ΔL um 66,6 % von $1,02 \pm 0,36$ auf $1,7 \pm 0,91$ nach 30 Minuten. Die systolische Verkürzung der Muskelsegmente erfolgte schneller und nahm von $0,52 \pm 0,28$ cm/sec. auf $0,73 \pm 0,22$ cm/sec. zu.

Nach Freigabe des LV-LA-S erfolgte auch bei Wandlerpaar L_2 eine Zunahme der enddiastolischen Maximallänge um 7,5 %, die sich mit weiterer Dauer über 16,7 % und 13,9 % (nach 30 Minuten) der ursprünglichen EDL vergrößerte. Die systolischen Minima blieben während der 30 Minuten nahezu unverändert. Mit zunehmender EDL erfolgte auch eine Weitung der Amplitude ΔL , die vor Abklemmung des Shunts das doppelte Ausmaß der Ausgangswerte betrug. Die Verkürzung der Muskelsegmente wurde beschleunigt. Am Ende der Belastungsdauer betrug die Steigerung 79,6 %. Die Zunahme der EDL beider Segmente zeigte deutlich die erhöhte Vorlast durch das Refluxvolumen. Der größte Längenzuwachs ereignete sich enddiastolisch parallel zum kleinen Herzdurchmesser des linken Ventrikels.

Nach 30 Minuten wurde die akute Phase der Shuntbelastung beendet. Danach nahmen aber die EDL von L_1 nicht ab, sondern erreichten nach 20 Minuten ein Maximum (11,40; 14,9 %) Nach 25 Minuten fiel EDL_1 von $11,49 \pm 0,8$ auf $10,42 \pm 0,87$. Das endsystolische Längenniveau nahm nach 20 Minuten um 7,7 % vom Kontrollwert $8,96 \pm 0,37$ auf $9,3 \pm 0,59$ zu. Nach 25 Minuten betrug ESL_1 $9,65 \pm 0,08$. Vor dem Versterben der Tiere wurde die während der gesamten Versuchsdauer vergrößerte Amplitude ΔL in ihrem Ausmaß reduziert, sie ging von $1,69 \pm 0,94$ (20 Minuten nach Shuntende) auf $1,09 \pm 0,74$ nach 25 Minuten zurück. Die Verkürzungsgeschwindigkeit betrug nach 20 Minuten nach LV-LA-S-Ende $0,59 \pm 0,25$ cm/sec. und fiel nach weiteren 5 Minuten auf $0,48 \pm 0,31$ ab. Ähnlich den Segmenten der longitudinalen Achse verkürzten sich die EDL des kleinen Herzdurchmessers nicht. Lediglich nach 25 Minuten war eine geringe Reduzierung von $11,47 \pm 1,35$ auf $10,81 \pm 0,6$ zu sehen, die Längenzunahme blieb im signifikanten Bereich.

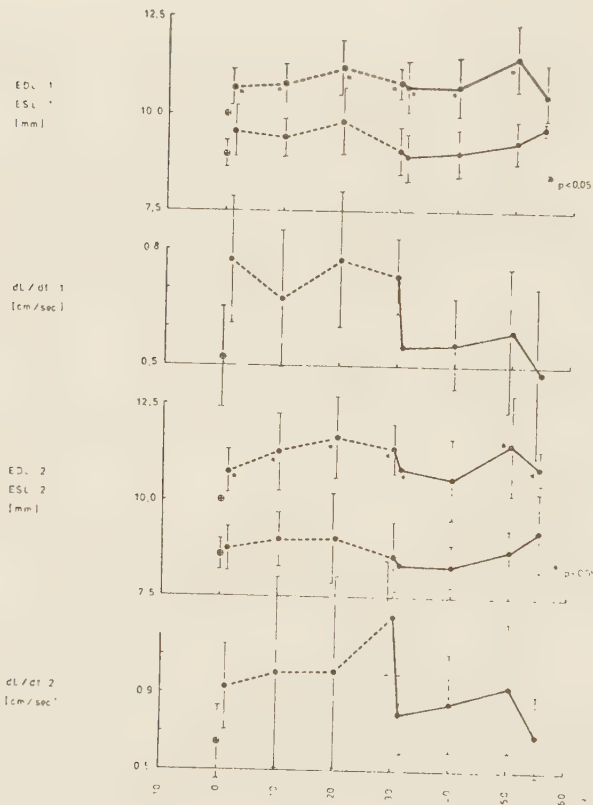


Abb. 17 c)

Effekt des Linksventrikulo-Linksatrialen Kurzschlusses mit 40 % des Ausgangsherzminutenvolumens auf die regionale Myokardfunktion bei Tiergruppe II ($n = 5$). Herausgegriffen sind die Segmente L_1 und L_2 sowie ihre Verkürzungsgeschwindigkeit $dL/dt_{1,2}$. Die jeweilige Verkürzungsamplitude ΔL als Differenz aus EDL minus ESL ergibt sich aus dem Diagramm.

Die eingetragenen Punkte geben die Mittelwerte der 5 Tiere umfassenden Kontrollgruppe II wieder. Der mittlere Fehler des Mittelwertes ist gegeben.

Index *: Statistisch signifikante Änderung gegenüber dem Ausgangswert.

EDL_{1,2}: Enddiastolische Länge der Segmente L₁ und L₂

ESL_{1,2}: Endsystolische Länge der Segmente L₁ und L₂

dl/dt_{1,2}: Mittlere Verkürzungsgeschwindigkeit

Linksventrikulär bedeutet der LV-LA-Kurzschluß (unterbrochene Linie) Zunahme der EDL und der Verkürzungsamplitude bei erhöhter Verkürzungsgeschwindigkeit.

Nach Belastungsende äußert sich die myokardiale Schädigung im Bereich regionaler Myokardmechanik in weiterer rascher Längenzunahme der enddiastolischen Länge bei nur geringer Zunahme der endsystolischen Länge linksventrikulär. ΔL , die Verkürzungsamplitude, vergrößert sich signifikant.

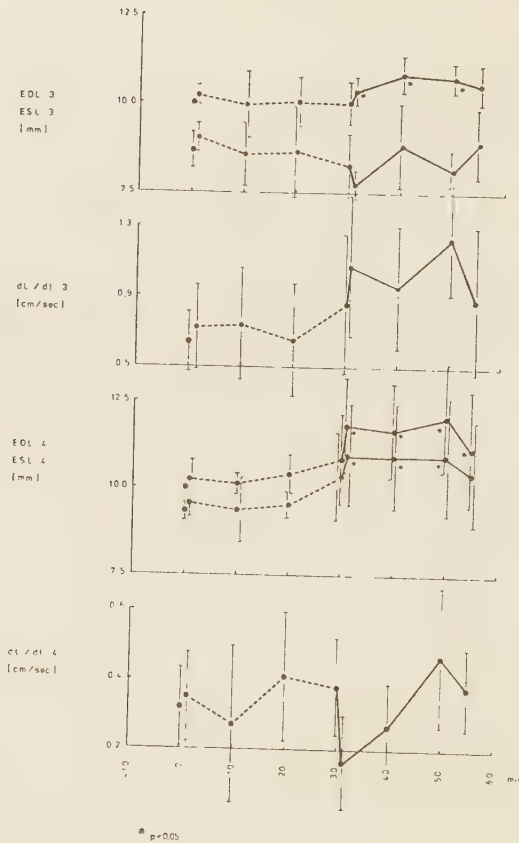


Abb. 17 d)

Effekt des Linksventrikulo-Linksatrialen Kurzschlusses mit 40 % des Ausgangsherzminutenvolumens auf die regionale Myokardfunktion bei Tiergruppe II ($n = 5$). Herausgegriffen sind die Segmente L_3 und L_4 sowie ihre Verkürzungsgeschwindigkeit $dL/dt_{3,4}$. Die jeweilige Verkürzungsamplitude ΔL als Differenz aus EDL minus ESL ergibt sich aus dem Diagramm. Die eingetragenen Punkte geben die Mittelwerte der 5 Tiere umfassenden Kontrollgruppe II wieder. Der mittlere Fehler des Mittelwertes ist gegeben.

Die ESL_2 steigerten sich nach einer kurzfristigen Abnahme bis zum Tod der Tiere von $8,6 \pm 0,48$ (Kontrollwert) auf $9,26 \pm 0,98$ nach 25 Minuten der postakuten Phase. Die Amplitude ΔL betrug 20 Minuten nach Shuntende $2,75 \pm 1,56$, der Meßzeitpunkt 25 Minuten nach LV-LA-S ergab $1,57 \pm 0,65$. Ebenso wie ΔL_2 nahm auch die Verkürzungsgeschwindigkeit im Zeitraum 20 bis 25 Minuten nach LV-LA-S von $9,94 \pm 0,46$ auf $0,69 \pm 0,22$ cm/sec ab.

Sowohl parallel als auch senkrecht zur großen Herzachse blieben die EDL erhöht. Die Überlastung des Myocards bildete sich im weiteren Verlauf nicht zurück, die Längen nahmen vielmehr weiterhin zu, wobei nach 15 Minuten auch die ESL kontinuierlich anstiegen. In der Phase vor dem Versterben der Tiere war sowohl parallel als auch senkrecht zur großen Herzachse eine geringe Abnahme der EDL bei Zunahme der ESL erkennbar. Diese Konstellation entspricht der präfinalen formanalytischen Phase der Ausbildung eines Plateaus und Abflachung der Amplitude ΔL .

b) rechter Ventrikel

Während die EDL des linken Ventrikels durch die Volumenbelastung des LV-LA-S zunahmen, blieben rechtsventrikulär die diastolischen Maximallängen der zur großen Herzachse parallelen Segmente unverändert. Es erfolgte lediglich eine Zunahme von 2,2% nach einer Minute. Im Gegensatz dazu nahmen die ESL um 4,2 % von $8,64 \pm 0,52$ auf $9,0 \pm 0,42$ zu; es erfolgte also eine primäre Längenzunahme der ESL von L_3 . Dem entspricht eine Abnahme der prozentualen Verkürzung von $13,45 \pm 5,43$ auf $11,61 \pm 5,43$, das sind 14,1 %.

Für das Segment L_4 war nach einer Minute nach LV-LA-S-Beginn eine Zunahme der ESL um 2,7 % zu verzeichnen. Die EDL_4 erhöhten sich um 2,4 %. Die Verkürzungsamplitude ΔL und prozentuale Verkürzung zeigten abnehmendes Verhalten. Nach 30 Minuten LV-LA-S war das enddiastolische Niveau mit $10,83 \pm 1,43$ um 8,3 % erhöht. Ebenso, aber nicht in dem gleichen Ausmaß, nahmen bei diesen Muskelabschnitten die ESL zu; ESL_4 war von $9,32 \pm 0,22$ zu $10,36 \pm 1,28$ verändert. Da sich beide Längen gleichsinnig im weiteren Verlauf veränderten, blieben ΔL und Verkürzungsgeschwindigkeit gleich.

Nach dem Abklemmen der Ventrikel-Vorhof-Verbindung wurden die nach 30 Minuten unveränderten diastolischen Segmentlängen von L_3 um bis zu 8,2 % gedehnt. Sie betrugen eine Minute nach Beendigung des LV-LA-S $10,37 \pm 0,35$, nach 10 Minuten $10,82 \pm 0,67$. Die Abweichungen waren signifikant. Während des Zeitraumes vom Meßzeitpunkt 20 Minuten bis 25 Minuten nach Shuntende nahm EDL_3 von $10,71 \pm 0,49$ wieder auf $10,53 \pm 0,69$ ab. Systolisch verkürzten sich die Segmente 1 Minute nach LV-LA-S-Ende unter die systolische minimale Länge der Ausgangssituation. Diese vermehrte Verkürzung war jedoch zeitlich begrenzt und von einer geringen Zunahme der ESL_3 gefolgt. Zum Meßzeitpunkt 30 Minuten Shuntzeit betrug ΔL $1,78 \pm 1,0$ (Kontrollwert $1,35 \pm 0,54$). Eine Minute nach LV-LA-S-Ende erhöhte sich ΔL auf $2,6 \pm 0,43$. In den folgenden 25 Minuten fielen die Werte auf $1,63 \pm 1,23$ ab. Dieser Wert war im Vergleich zum Ausgangswert signifikant erhöht. Die maximale Zunahme von ΔL entsprach 49 %.

Die enddiastolischen Längen von L_4 waren nach 30 Minuten LV-LA-S um 8,3 % ihrer ursprünglichen Länge gedehnt. Trotz beseitigter Belastung des Shunts nahm EDL_4 weiterhin zu. 20 Minuten nach Kurzschlußunterbrechung betrug

der Längenzuwachs 20,1 %, entsprechend einer Länge von $12,01 \pm 1,73$. Neben den EDL_4 erhöhte sich auch das Längenniveau der bereits angestiegenen ESL_4 weiterhin um 6 % von $9,32 \pm 0,22$ auf $10,46 \pm 1,6$. Die Längenzunahmen von EDL_4 und ESL_4 waren während der gesamten 25 Minuten nach LV-LA-S-Ende signifikant. Präfinal war eine Reduktion der enddiastolischen und endsystolischen Längen zu erkennen. Entsprechend der in dieser Phase überwiegenden Zunahme von ESL_4 nahm ΔL ab, übereinstimmend mit der beschriebenen Plateaubildung und Abflachung der Kurven.

C GLOBALHÄMODYNAMISCHE UND REGIONALE MYOCARDFUNKTION
NACH QUANTIFIZIERTER MITRALINSUFFIZIENZ DURCH EINEN
ARTERIELLEN KURZSCHLUSS ZWISCHEN LINKEM VENTRIKEL
UND LINKEM VORHOF UNTER THERAPEUTISCHER BEEINFLUSSUNG
MIT DOBUTAMIN

Sechs Tieren (Gruppe III) wurde mit Ende des 30-minütigen LV-LA-S das positiv inotrop wirksame Katecholamin Dobutamin in der Dosierung $10 \mu\text{g/kg}\cdot\text{min}$ für 25 Minuten appliziert. Diese pharmakologische Maßnahme entspricht den Gepflogenheiten der herzchirurgischen Wachstation bei einer korrigierten valvulären Mitralinsuffizienz. Nach Absetzen der Dobutamin-Therapie überlebten 6 Hunde einen Zeitraum von 30 Minuten. Zwei Tiere überlebten 40 Minuten therapiefreie Zeit und wurden erneut einem 30-minütigen LV-LA-S unterzogen.

1) Hämodynamische Änderungen

(Vergleiche Tabellen 16 a und b; Abb. 18 a und b)

Nach 5 Minuten Dobutamin-Applikation wurde der links-ventrikuläre Spitzendruck von $100,83 \pm 24,16 \text{ mmHg}$ (nach 30 Minuten LV-LA-S) auf $112,5 \pm 24,03 \text{ mmHg}$ gesteigert, nach 20 Minuten wurde der Druck weiter auf $124,16 \pm 34,84 \text{ mmHg}$ angehoben. Ebenso wurde der aortale Mitteldruck von $93,4 \pm 31,8 \text{ mmHg}$ nach der Shunt-Phase über $96,4 \pm 29,49 \text{ mmHg}$ nach 5 Minuten Therapie auf $106,58 \pm 27,53 \text{ mmHg}$ nach 20 Minuten gesteigert. Damit erreichte der Aortenmitteldruck wieder seinen Kontrollwert. Nach dem gleichen Zeitraum war unter dem Einfluß von Dobutamin ein mäßiger Frequenzanstieg zu verzeichnen. Die Frequenz erhöhte sich um $12,6 \%$ von $93,8 \pm 21,3/\text{min.}$ auf $105,5 \pm 22,4/\text{min.}$

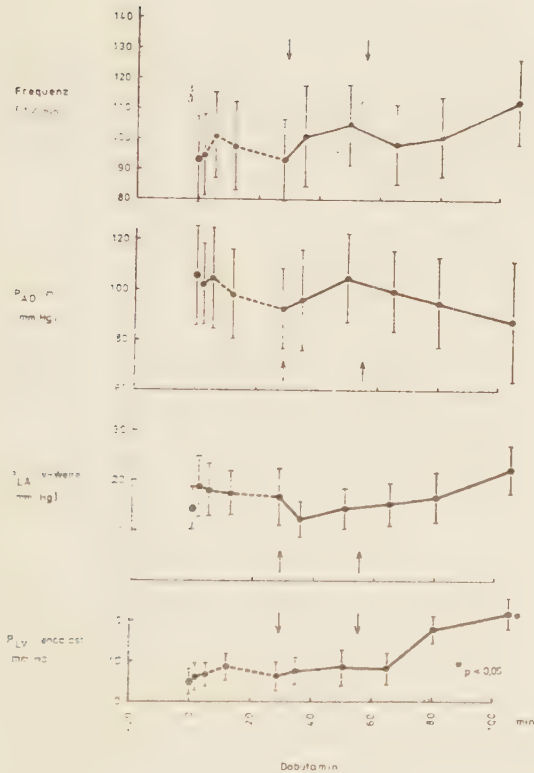


Abb. 18 a)

Wirksamkeit des Dobutamin auf die linksseitige Hämodynamik nach 30-minütiger Volumenbelastung durch einen Linksventrikulo-Linksatrialen Kurzschluß (LV-LA-Shunt). Aufgetragen über der Zeitachse sind Frequenz (HF), mittlerer Aortendruck (PAo m), Vorhofdruck links (PLA v) sowie der enddiastolische Druck im linken Ventrikel (PLV enddiast.).

Die Meßpunkte sind Mittelwerte $\pm$ SEM aus Messungen an 6 Tieren der Gruppe III.

Die Dobutamin-Applikation, durch Pfeil nach oben gekennzeichnet, dauerte 25 Minuten in einer Dosierung von 10 $\mu\text{g}/\text{min}\times\text{kg}$ Körpergewicht.

Eine vorübergehende, zeitlich abgrenzbare Beeinflussung durch die positive Inotropiestimulation ist erkennbar. Nach Absetzen des Dobutamins entwickeln sich die Zeichen der Linksinsuffizienz.

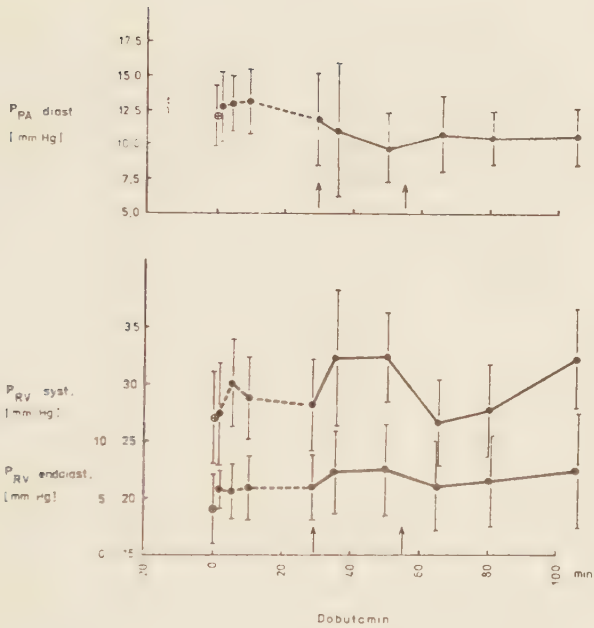


Abb. 18 b)

Die rechtsventrikuläre Hämodynamik unter dem Einfluß eines Linksventrikulo-Linksatrialen Kurzschlusses (LV-LA-Shunt) und unter positiver Inotropie-Stimulation durch Dobutamin (10 µg/kg Körpergewicht).

PPA diast.: Diastolischer Pulmonalisdruk

PRV syst.: Systolischer Spitzendruk im rechten Ventrikel

PRV enddiast.: Enddiastolischer Druck im rechten Ventrikel.

Die eingetragenen Meßwerte sind Mittelwerte $\pm$ SEM aus Messungen an 6 Hunden der Tiergruppe III.

Dobutamin erweist sich ebenso wirksam auf die rechtsventrikuläre Hämodynamik in einer zeitlich begrenzten Steigerung des systolischen Druckes, während gleichzeitig jedoch der Füllungsdruck zunimmt. Das bedeutet rechtsventrikuläre Belastung, die sich nach Absetzen des Kontraktilitätsstimulators innerhalb von 45 ± 2 min erneut dokumentiert.

Der linke Vorhofdruck (v-Welle) wurde nach 20 Minuten Therapie von $17,66 \pm 7,05$ mmHg bei LV-LA-S-Ende auf $14,83 \pm 4,92$ mmHg gesenkt, der LVEDP betrug $8,75 \pm 5,37$ mmHg nach 20-minütiger Dobutamin-Applikation, gegenüber $8,7 \pm 6,05$ mmHg nach der akuten Belastungsphase.

Da nach 25 Minuten die hämodynamischen Parameter die Ausgangswerte vor LV-LA-S wieder erreicht hatten, wurde die Dobutamin-Applikation beendet.

Nach Therapieende fielen systolischer Ventrikeldruck und Druck der Aorta ab. Gleichzeitig war die Frequenz ohne die Wirkung des Pharmakons wieder von $105,5 \pm 22,4$ /min. auf Werte um 100 Schläge pro Minute verringert. Mit zunehmendem Abfall der Drucke stieg die Herzschlagfolge jedoch kompensatorisch wieder an. In den 30 Minuten nach Therapieende fiel der Aortendruck kontinuierlich ab.

Die v-Welle des PLA stieg auf $18,27 \pm 6,96$ mmHg an, gleichzeitig erreichte der enddiastolische linke Ventrikeldruck $20,2 \pm 3,03$ mmHg. Trotz dieser sich ständig verschlechternden hämodynamischen Situation blieben die noch zu besprechenden dimensional Parameter unverändert, in der diagrammatischen Darstellung der Myocardlängen ist ein nahezu horizontaler Verlauf zu ersehen (Abb. 18 c, d). Bei abfallendem Druck (PAO, PLV) und steil ansteigendem enddiastolischen Ventrikel- und Vorhofdruck, aber gleichbleibenden Segmentlängen, starben 4 Hunde bis 40 Minuten nach Therapieende.

Am rechten Ventrikel stieg der Spitzendruck von $28,16 \pm 5,08$ mmHg nach LV-LA-S auf $32,5 \pm 6,97$ mmHg nach 20 Minuten Therapie an. Der systolische Druck der Pulmonalarterie betrug nach der Shunt-Phase $22,11 \pm 5,53$ mmHg, nach 20 Minuten Dobutamin-Applikation $23,33 \pm 3,01$ mmHg. Der rechte enddiastolische Ventrikeldruck belief sich nach

20 Minuten Dobutamin-Infusion auf $7,6 \pm 4,03$ mmHg (nach 30 Minuten LV-LA-S: $6,0 \pm 2,8$ mmHg).

Nach 30 Minuten therapiefreier Zeit war der Spitzen-
druck des rechten Ventrikels unverändert, der systo-
lische Druck der Arteria pulmonalis betrug $24,83 \pm 4,9$
mmHg, der RVEDP $7,58 \pm 5,85$ mmHg (Kontrollw.: $4,0 \pm 3,8$).
Diese Druckparameter waren gegenüber dem Kontrollwert
erhöht, jedoch ohne Signifikanz.

2) Regionale Funktionsänderung

(vgl. Tab. 12 - 15 a, b; Abb. 18 c, d)

a) linker Ventrikel

Die während der 30-minütigen LV-LA-S-Belastung eintreten-
den Veränderungen der lokalen Myocardmechanik sind in den
für die Gruppe II beschriebenen Daten enthalten. Nach
20-minütiger Dobutamin-Applikation hatten die linksven-
trikulären Segmentlängen folgende Werte erreicht:
 EDL_1 $9,63 \pm 0,35$; ESL_1 $8,65 \pm 0,3$ (Kontrollw.: $8,89 \pm$
 $0,41$). Damit unterschritten diese Parameter ihre Aus-
gangswerte vor Öffnung des LV-LA-S. ΔL untertraf mit
 $0,98 \pm 0,25$ ebenfalls den Kontrollwert von $1,11 \pm 0,41$.
Dazu erreichte die Verkürzungsgeschwindigkeit fast ihren
Ausgangswert von $0,35 \pm 0,47$ cm/sec, den sie zum Meßzeit-
punkt 30 Minuten nach Shuntende ebenfalls unterschritt.
Gleiches Verhalten konnte bei der prozentualen Verkürzung
beobachtet werden. Alle Tiere der Versuchsgruppe über-
lebten 30 Minuten nach Therapieende. Zum Zeitpunkt 40
Minuten nach Therapieende waren vier Hunde verstorben.
30 Minuten nach Therapieende war die enddiastolische Län-
ge von L_1 mäßig auf $10,24 \pm 0,72$, die endsystolische Län-
ge auf $8,88 \pm 0,89$ angestiegen. Ähnlich geringe Zunahmen
erfuhren ΔL und die Verkürzungsgeschwindigkeit. Kein Para-
meter war signifikant erhöht, obwohl in der Zeit zwischen
30 und 40 Minuten nach Therapieende 4 der 6 Tiere verstar-
ben.

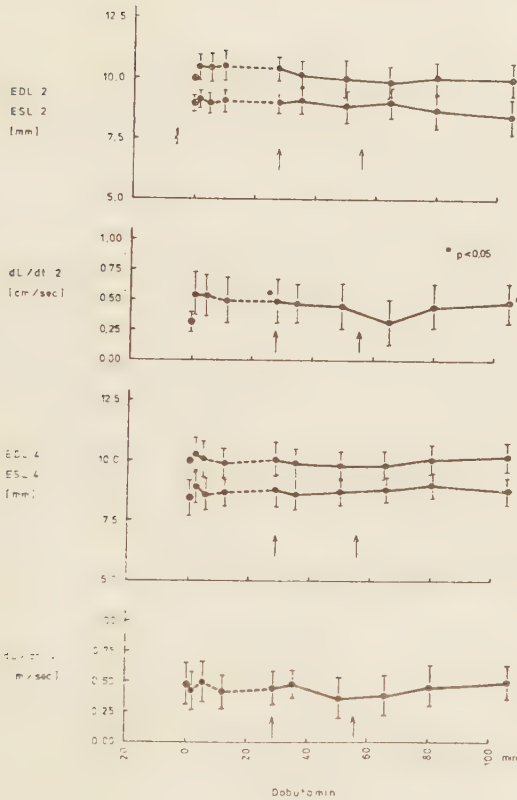


Abb. 18 c)

Der Einfluß von Dobutamin auf die regionale Myokardmechanik nach 30 min Linksventrikulo-Linksatrialem Kurzschluß (LV-LA-Shunt) am Beispiel der Segmente L₂ und L₄.

EDL₂ bzw. ESL₂: Segment L₂, Lage: Im Subendokard des linken Ventrikels, parallel zur kleinen Herzachse.

EDL₄ bzw. ESL₄: Segment L₄, Lage: Subendokardial, im rechten Ventrikel, parallel zur kleinen Herzachse.

dL/dt_{2,4}: Die entsprechende mittlere Verkürzungsgeschwindigkeit.

ΔL : Die Verkürzungsamplitude, Differenz von $EDL_{2,4}$ minus ESL , ablesbar aus den entsprechenden diastolischen und systolischen Endlängen.

Die Angaben sind Mittelwerte und die Fehler dieser Mittelwerte an 6 Tieren der Gruppe III.

Pfeil nach oben markiert die Applikationsdauer des Dobutamin (25 min, 10 $\mu g/min \cdot kg$ Körpergewicht).

Entsprechend der Hämodynamik bewirkt Kontraktilitätssteigerung Abnahme der Segmentlängen bei annähernder Konstanz der Verkürzungsamplitude. Die Beendigung der Dobutamin-Applikation führt trotz unveränderter Amplitude und konstanten Längen sowohl rechts- als auch linksventrikulär bei steigenden enddiastolischen Drucken zu beidseitigem Herzversagen.

Complianceänderung.

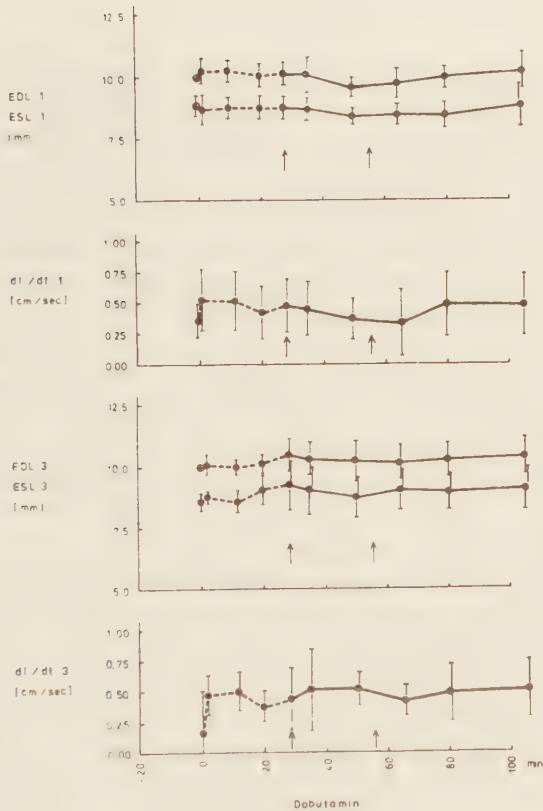


Abb. 18 d)

Der Einfluß von Dobutamin auf die regionale Myocardmechanik nach 30 min LV-LA-S am Beispiel der Segmente L_1 und L_3 .

EDL₁ bzw. ESL₁ : Segment L_1 , Lage : Im Subendocard des linken Ventrikels, parallel zur großen Herzachse.

EDL₃ bzw. ESL₃ : Segment L_3 , Lage : Im Subendocard des rechten Ventrikels, parallel zur großen Herzachse.

Wie die Längenparameter von L_1 hatten die enddiastolischen Längen von L_2 nach 20-minütiger Therapie mit $10,08 \pm 0,67$ praktisch den Kontrollwert erreicht, die ESL_2 hatten ihren Ausgangswert bereits unterschritten. Die übrigen Parameter ΔL , Verkürzungsgeschwindigkeit und prozentuale Verkürzung unterschritten ebenfalls ihre Werte vor Öffnung des LV-LA-S, jedoch erst 5 Minuten nach Therapieende, d. h. zum Meßzeitpunkt 30 Minuten nach LV-LA-S der Tabelle 13 b. Ein geringfügiger Anstieg der Parameter der regionalen Myocardfunktion 30 Minuten nach Therapieende war wie bei L_1 nicht signifikant. EDL_2 erreichte $10,09 \pm 0,45$; ESL_2 lag auch 30 Minuten nach Therapieende noch unter dem Wert vor Beginn des LV-LA-S.

b) rechter Ventrikel

Nach 20-minütiger Therapie hatten die rechtsventrikulären Segmentlängen von L_3 die Kontrollwerte ihrer Längen nicht wieder erreicht, jedoch waren sie nicht signifikant erhöht. EDL_3 betrug $10,26 \pm 0,9$, ESL_3 belief sich auf $8,73 \pm 0,75$ gegenüber $8,63 \pm 0,31$ vor LV-LA-S. Analog verhielten sich ΔL , Verkürzungsgeschwindigkeit und prozentuale Verkürzung, die nicht signifikant erhöht waren, jedoch über ihren Kontrollwerten lagen. 30 Minuten nach Therapieende erhöhte sich EDL_3 auf $10,4 \pm 0,75$, ESL_3 betrug $9,06 \pm 0,83$. ΔL und die Verkürzungsgeschwindigkeit ließen mit $1,34 \pm 0,43$ bzw. $0,5 \pm 0,23$ keine wesentlichen Veränderungen erkennen. Bei L_4 unterschritt nach 20 Minuten Therapie EDL mit $9,84 \pm 0,74$ die Ausgangslänge $10,0$. ESL_4 jedoch blieb mit $8,71 \pm 0,62$ gegenüber $8,51 \pm 0,02$ vor LV-LA-S erhöht. Diesen Längenbefunden entspricht die verminderte Amplitude ΔL mit $1,13 \pm 0,38$ ($1,26 \pm 0,42$ nach 30 Minuten LV-LA-S), der Kontrollwert war $1,48 \pm 0,61$.

Analog nahm die Geschwindigkeit der Verkürzung mit $0,38 \pm 0,07$ gegenüber $0,48 \pm 0,22$ vor und $0,42 \pm 0,18$ nach 30 Minuten LV-LA-S ab. Auch die prozentuale Verkürzung war entsprechend verringert. 30 Minuten nach Therapieende erfolgte bei unveränderten ESL dann eine geringe Zunahme von EDL_4 bis $10,18 \pm 0,58$. Entsprechend wurden ΔL ($1,48 \pm 0,82$) und die Verkürzungsgeschwindigkeit ($0,5 \pm 0,3$) sowie die prozentuale Verkürzung wieder größer.

Eine Längenzunahme, wie sie bei den Tieren der Kontrollgruppe zu sehen war, trat nicht ein. Auch die präfinalen Veränderungen der Gruppe I der enddiastolischen und endsystolischen Längen (Abflachung, Plateau) konnten nicht registriert werden. Rechtsventrikulär waren einzig bei den Segmentlängen parallel der großen Herzachse Längenzunahmen zu sehen. 30 Minuten nach Therapieende betrug die Längenzunahme der EDL_3 4 %, der ESL_3 4,9 %. Die Amplitude glich der Längendifferenz vor Öffnung des Kurzschlusses, die Verkürzungsgeschwindigkeit hatte um 212 % zugenommen. Die Segmentlängen von L_4 waren nur unwesentlich verändert (EDL_4 , + 1,8 %). Amplitude und Verkürzungsgeschwindigkeit bewegten sich auf Ausgangsniveau.

Zusammenfassung:

Sowohl rechts- wie linksventrikulär erfolgte, im Gegensatz zur Kontrollgruppe, keine ausgeprägte Zunahme der Segmentlängen des Myocards. Trotzdem stiegen Vorhof- und Füllungsdruck erheblich an, die Auswurfleistung des linken Ventrikels wurde zunehmend schlechter (abfallender Aortendruck und erhöhter LVEDP). Die Tiere verendeten infolge der insuffizienten Pumpleistung des Herzens nach nur vorübergehender Steigerung der Kontraktilität unter Dobutamin. Neben der zeitlich begrenzten Steigerung der Kontraktilität fiel auf, daß sich die Segmentlängen in

ihren Dimensionen nach Therapieende nicht veränderten, obwohl die Füllungsdrücke der Ventrikel erheblich anstiegen.

Die zwei verbliebenen Tiere der Gruppe III wurden einem zweiten LV-LA-S unterzogen. Diese Phase dauerte wiederum 30 Minuten. Nach Beendigung des Kurzschlusses wurde erneut Dobutamin in der gleichen Dosierung appliziert ($10 \mu\text{g/kgxmin}$). Aufgrund der geringen Fallzahl ($n = 2$) verbietet sich eine statistisch fundierte Aussage, dennoch sollen die Beobachtungen skizziert werden. Die Hämodynamik beider Ventrikel zeigte gleichsinniges Verhalten, entsprechend der Kontrollgruppe unter LV-LA-S-Bedingungen. Nach Beendigung der Shuntphase und unter Therapie mit Dobutamin blieben Aorten- und Ventrikeldruck unverändert. Eine positive Wirkung in Form eines Druckanstieges war nicht zu beobachten, während der linksventrikuläre Füllungsdruck unter der Therapie sich erhöhte. Parallel dazu fand eine Druckerhöhung im linken Vorhof statt (v-Welle: $20,25 \pm 1,76 \text{ mmHg}$). Die Hämodynamik des rechten Ventrikels zeigte keine signifikanten Veränderungen. Wie bereits während der ersten Therapie-Phase fand bei erneuter Dobutamin-Stimulation nach Beendigung der zweiten Shuntbelastung sowohl für L_1 wie L_2 eine Abnahme der shuntbedingten Längenzunahme der Segmente statt. 55 Minuten nach dem zweiten LV-LA-S lagen die Maße unter dem Niveau der Längen, bevor die "Mitralinsuffizienz" wirksam wurde. Die EDL betrugen nach 75 Minuten nach LV-LA-S₂ $9,74 \pm 0,78$ bzw. $9,45 \pm 1,26$. Die ESL waren mit $8,61 \pm 0,79$ bzw. $8,75 \pm 0,87$ ebenfalls kürzer als die Segmentlängen vor der Freigabe des zweiten Shunts. Die Amplitude des ersten Paares war unverändert, die des Wandlerpaares L_2 ($0,66 \pm 0,38$) war im Vergleich zur

Ausgangsamplitude ($1,10 \pm 0,37$) vermindert. Entsprechend verhielt sich die Verkürzungsgeschwindigkeit. Die rechtsventrikulären Segmentdimensionen wurden durch die Therapie nicht mehr positiv beeinflusst, sie blieben bis zum Ende der Tiere unverändert. Gleichermaßen änderten sich die Amplituden und Verkürzungsgeschwindigkeit nicht mehr.

Nach Beseitigung der "MI" fand bei konstant niedrigem Aorten- und Ventrikeldruck ein zunehmender Anstieg des linken Vorhofdrucks (v-Welle) und linksventrikulären Füllungsdrucks (LVEDP) statt. Trotzdem erhöhte sich das Längenniveau der Myocardsegmente nicht. Eine massive Zunahme der Längen nach Beendigung des Shunts wie in der Kontrollgruppe trat nicht ein (Abb. 19 a, b). Die regionale Myocarddimension des linken Ventrikels entsprach nicht den hämodynamischen Parameteränderungen. EDL, ESL, ΔL zeigten keine Abweichungen. Rechtsventrikulär dominierte eine sekundäre Zunahme der EDL für Segment L_3 und L_4 , wodurch ΔL_3 ihre Ausgangsgröße erreichte. Die Therapie mit Dobutamin konnte bei zeitlich begrenzter Wirksamkeit keine Stabilisierung der Hämodynamik erreichen. Auffällig war die verzögerte Reaktion des rechten Ventrikels. Kurz vor dem Exitus der Tiere wichen die Druckverläufe von RVEDP und PRA nach oben aus, entsprechend einer sich manifestierenden Rechtsinsuffizienz.

Es dokumentierte sich in der veränderten regionalen Myocardfunktion ein zeitlich begrenzter positiver Effekt von Dobutamin mit Abnahme von ESL und Zunahme der Amplitude ΔL für beide Segmente des linken Ventrikels. Nach 5 Minuten Therapie bewegten sich alle myocarddynamischen Längen auf einem Plateau, das kein Korrelat mehr zur Hämodynamik darstellte.

Die linksventrikuläre Hämodynamik übertrug sich nur verzögert auf die rechtsventrikuläre, trotzdem reagierten die definierten Myocardsegmente unter Dobutamin nach dem zweiten LV-LA-S sofort mit einer EDL- und ESL-Abnahme und einer Abnahme der Amplitude ΔL der Segmente L_3 und L_4 .

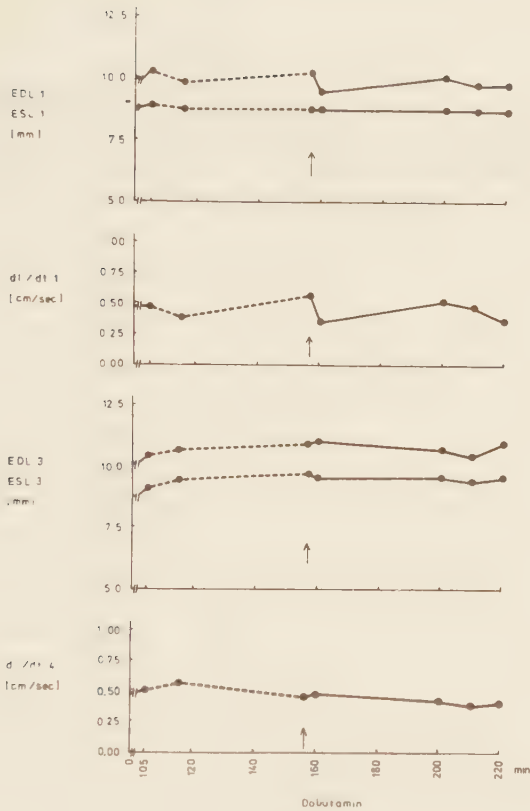


Abb.: 19 a)

Regionale Myocardfunktion von 2 Tieren, die 105 Minuten Versuchszeit überlebten, nach erneutem 45 minütigem Shunt.

EDL_{1,3} ESL_{1,3} : Segmente L_{1,3}, subendocardial im linken bzw rechten Ventrikel, parallel zur großen Herzachse.

d1/dt_{1,3} : Mittlere Verkürzungsgeschwindigkeit der Segmente L_{1,3}.

Erneuter Linksventrikulo-Linksatrialer Shunt (unterbrochene Linie) bewirkt keine weiteren Längenänderungen, die Verkürzungsamplitude nimmt eher ab. Erneute Dobutaminstimulation (Pfeil) führt zur weiteren Verschmälerung der Amplitude

bei sich entwickelnder Druck- und Volumenbelastung des rechten bzw linken Ventrikels.

Compliance-Änderung : Die Steifigkeit des Myocards wächst unter Dobutaminstimulation an.

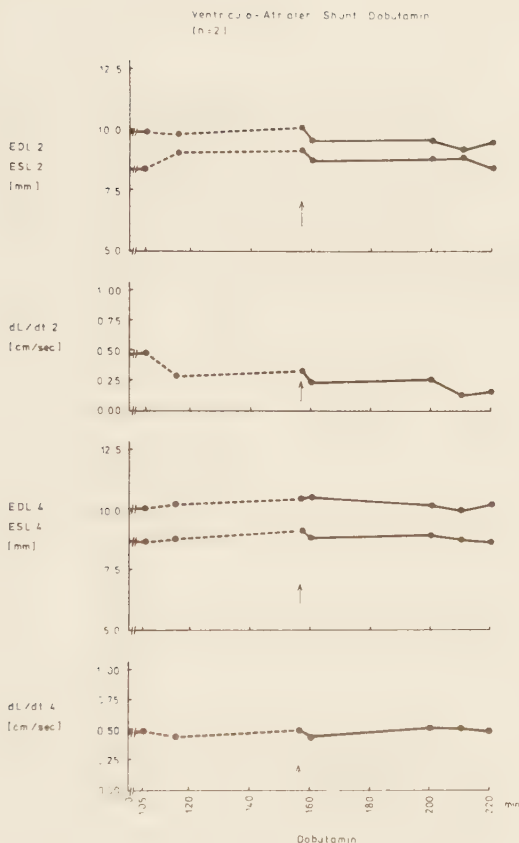


Abb. 19 b)

Regionale Myocardfunktion von 2 Tieren, die 105 Minuten Versuchszeit überlebten, nach erneutem 45-minütigem Shunt.

EDL_{2,4} ESL_{2,4} : Segmente L_{2,4}, subendocardial im rechten bzw linken Ventrikel, parallel zur kleinen Herzachse.

dl/dt_{2,4} : Mittlere Verkürzungsgeschwindigkeit der Segmente L_{2,4}.

Erneuter Linksventrikulo-Linksatrialer Kurzschluß (unterbrochene Linie) bewirkt keine weiteren Längenänderungen,

die Verkürzungsamplitude nimmt eher ab. Erneute Stimulation mit Dobutamin (Pfeil, nach oben zeigend) führt zur weiteren Verschmälerung der Amplitude bei hämodynamisch sich entwickelnder Druck und Volumenbelastung des rechten bzw. linken Ventrikels.

Compliance-Änderung: Die Steifigkeit des Myokards wächst unter Dobutaminstimulation an.

DISKUSSION

A WERTUNG DER METHODIK

1. Tiermaterial, Narkose, allgemeine Meßverfahren

Das Modell einer Mitralinsuffizienz wurde an Schäferhunden simuliert, da die überwiegende Zahl der relevanten Vergleichsdaten in der Literatur mit diesem Versuchstier gewonnen werden (10,11,15,17,27,35,37,43,63,66,81,84,89,100). Da bei der im experimentellen Bereich häufig angewandten Barbituratnarkose, sowie einer Aufrechterhaltung der Narkose durch Halothan wegen der cardiodepressiven Wirkung (negative Inotropie) mit erheblicher Beeinflussung der Herz-Kreislauffunktion gerechnet werden muß, wurde das von Kettler (52) und Strauer (87) empfohlene Narkoseverfahren mit Piritramid* und Lachgas angewandt. Die bei diesem Verfahren verwendeten Substanzen haben außer einer geringen Senkung der Herzfrequenz keinen signifikanten Effekt auf die Herzfunktion. Die Narkose wurde durch bekannte Kriterien beurteilt (28) und war durch die Dauerinfusion von Dipidolor* stabil.

Die Messgenauigkeit der zur Druck- und Strömungsmessung verwendeten Verfahren wurde von anderen Autoren untersucht und beschrieben (36, 38). Bei der elektromagnetischen Strömungsmessung muß mit einem Fehler zwischen 1 % und 5 % gerechnet werden. Der Fehler der Druckmessung mit Katheterspitzenmanometern liegt bei Langzeitkontrolle unter 1 % (36).

* Piritramid, Dipidolor, Jansen Düsseldorf

II. Verfahren zur Quantifizierung regionaler Myocardfunktionen

Die bei den Messungen zur Bestimmung der quantitativen lokalen Myocardmechanik angewandte Technik ist eine Weiterentwicklung der Ultraschall-Laufzeit-Messtechnik (75). 1969 wurde das Prinzip von Bugge-Asperheim beschrieben (15). D. Franklin entwickelte 1973 seine Brauchbarkeit für cardiale Messungen (27). 1974 modifizierten Hagl/Heimisch diese Methode, um die dynamische regionale Myocardmechanik quantitativ zu erfassen. Mit dieser Weiterentwicklung wurde das Messverfahren sowohl für tierexperimentelle Untersuchungen als auch für die intraoperative Bestimmung der Myocardmechanik während cardialer Eingriffe beim Menschen anwendbar (34, 35, 36, 38). Bis zur Entwicklung dieser Messtechnik war eine direkte quantitative Aufzeichnung der dynamischen regionalen Myocardmechanik durch die bekannte Ultraschalltechnik mangels geeigneter Messfühler nicht möglich. Durchführbar war die Bestimmung des äußeren Ventrikeldurchmessers durch Aufbringen von relativ großen Ultraschallkristallen (5 - 6 mm Ø) auf das Epicard (86). Dabei war eine Fixation der Transducer notwendig. Durch Einbringen in die Herzhöhlen und Fixation im Endocard konnten phasische Änderungen von intracavitären Abständen mit Messvorrichtungen, die nach dem Prinzip der Induktionsänderungen funktionierten, gemessen werden (Aortenwurzel/Apex, Querdurchmesser, 76).

Durch die Miniaturisierung der Kristalle (kleiner als 2 mm Ø) ist eine problemlose Implantation in das Myocard möglich. Dadurch ist die Traumatisierung des Myocards während der Implantation der Kristalle sehr gering.

Blutungen kommen in kurzer Zeit zum Stillstand. Untersuchungen nach Beendigung der Experimente zeigten in der Umgebung der Kristalle sichtbare Blutungen, die eine Ausdehnung von 1 mm nicht überschritten. Theroux (90) fand bei histologischen Untersuchungen nach Langzeitimplantation der Kristalle einen Bindegewebsrand von weniger als 1 mm Ausdehnung. Hagl berichtete ebenso von sichtbaren minimalen Blutungen im Bereich der Kristalle, die eine Ausdehnung von 1 mm in keinem Fall überschritten (36). Nach chronischer Implantation über 4 bis 12 Wochen wurden von Franklin histologische Veränderungen im Sinne einer Fremdkörperreaktion in geringem Ausmaß mit einer maximalen konzentrischen Ausdehnung von 1 mm nachgewiesen (27). Eine Fixation der implantierten Kristalle durch Nähte ist nicht notwendig. Dadurch wird die Mikrozirkulation nicht beeinträchtigt. Schäden infolge unterbrochener oder gestörter Gefäßversorgung sind damit ausgeschlossen.

Da die zuführenden dünnen Leitungen zu den Kristallen äußerst flexibel sind und völlig spannungsfrei zu den Kristallen führen, ist eine Änderung der Lage der Wandler im Myocard durch äußere Kräfte nicht zu erwarten. Ein Wandern der Kristalle im Myocard auf Grund muskeldynamischer Vorgänge wäre denkbar, doch gibt es keine Methode mit vergleichbar hoher Genauigkeit. Die registrierten Signale waren über Stunden konstant und die gemessenen Veränderungen reproduzierbar (36). Dies beweist die Konstanz der Messanordnung (36).

Die erhaltenen Funktionsmuster nach chronischer Implantation zeigen auch nach Wochen unveränderte Längen sowie formanalytisch unveränderte Funktionsmuster (27, 92, 93). Die Beeinträchtigung der Funktion des Herzmuskels durch

mechanische Eigenschaften der Messelemente ist ausgeschlossen.

Regionale Funktionsmuster definierter Myocardsegmente können in Richtung verschiedener Kontraktionsvektoren und in beliebigen Myocardschichten registriert werden. Die Länge eines Segmentes kann theoretisch zwischen 2 und 100 mm (Hagl) variieren (36).

Im Vergleich zu anderen direkten Messverfahren besitzt die Ultraschall-Laufzeit-Methode den Vorteil der vollständigen Trennung der beiden korrespondierenden Messfühler. Der Einfluß der Wandkrümmung und die geometrischen Änderungen des Gesamtventrikels werden durch den geringen Abstand der ein Segment definierenden Kristalle eliminiert. Die gemessene Segmentkontraktion muß als Summenvektor verschieden gerichteter Einzelkontraktionen gesehen werden.

Durch die Erweiterung des Schallfeldes des Senders mit Hilfe der akustischen Linse wird das Erreichen des Empfängerkristalls sichergestellt, da bei einem Winkel von 30 - 40 Grad des erzeugten Schallfeldes Drehungen des Empfängers um mehr als 40 Grad notwendig wären, um den Empfang der Dichtewellen zu verhindern (Abb. 5).

Durch die Schaltzeiten der elektromagnetischen Komponenten der Messanordnung tritt ein statischer Fehler von maximal 200 μ auf, der jedoch als systembedingter Fehler berücksichtigt und eliminiert wird. Daneben besteht ein dynamischer Fehler, der sich auf maximal 75 μ beläuft (Abb. 20). Der Triggerimpuls, der nach Auftreffen des verstärkten Empfangsignals die Ultraschall-Laufzeitmessung abbricht, kann bis zum ersten positiven Wendepunkt des Empfängersignals erfolgen. Die Dauer dieser Viertel-

periode beträgt bei einer Frequenz von 5 MHz 50 ns. Daraus ergibt sich der maximal mögliche dynamische Fehler von 75 μ (36, 38). Die Auflösung des Ultraschallgerätes liegt unter 50 μ .

Die Messgenauigkeit wird durch Temperaturschwankungen im Bereich von 15 - 30 Grad nicht beeinflußt (36, 38). Die notwendige Stabilität und Auflösungsvermögen zur Bestimmung lokaler und dynamischer Längenänderungen von definierten Myocardsegmenten sind dadurch gegeben.

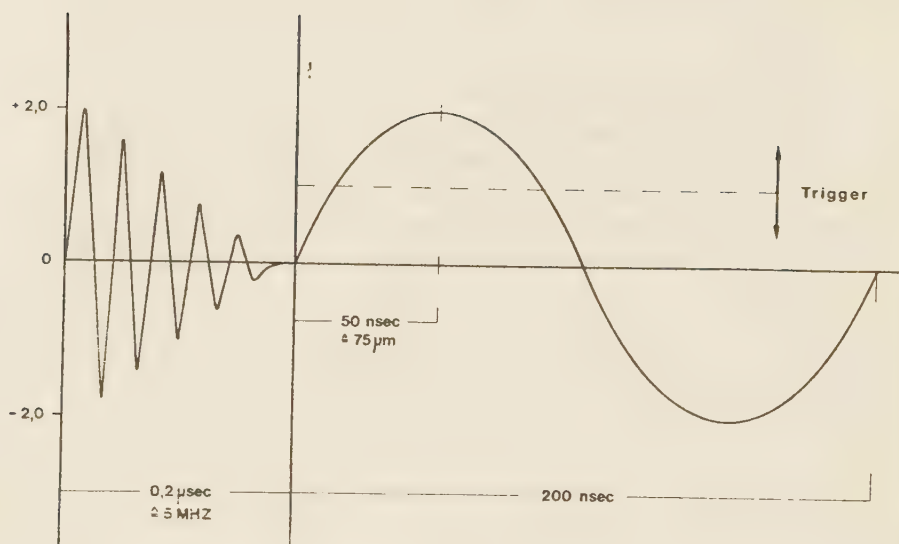


Abb. 20

Schematische Darstellung des Ultraschallempfangsignals. Der theoretisch maximale dynamische Meßfehler beläuft sich auf 50 ns bei einer Frequenz von 5 MHz, da die Triggerschwelle für die Abschaltung der Laufzeitmessung sich zwischen 0 und dem Gipfelpunkt der 1. Halbwelle maximal bewegt. Legt man eine Schallgeschwindigkeit von 1,5 mm/μsec in biologischen Medien zugrunde, kalkuliert sich darauf eine Wegstrecke bzw. ein theoretischer Wegfehler von maximal 75 μm.

Unter normalen Bedingungen beträgt dieser Fehler jedoch 10 ns und entspricht bei Messung am Herzmuskel einer Ungenauigkeit von etwa 10 μm . Bei Variationen der Spannungsamplitude treten so zeitliche Verschiebung des Triggerimpulses innerhalb der theoretischen Grenzen auf.

III. Regionale Myocardfunktionen definierter Muskelsegmente unter physiologischen Bedingungen

Die kontinuierliche Messung des sich zyklisch verändernden Abstandes der korrespondierend implantierten Kristalle gibt quantitative und qualitative Informationen über den Funktionszustand des durch die Messgeber definierten Myocardsegments und unter bestimmten Voraussetzungen auch über die Gesamtventrikelfunktion. Die aus der Kurve direkt ablesbaren Absolutlängen EDL, ESL und ΔL charakterisieren bei normalem zeitlichen Kurvenablauf den Funktionszustand des Myocards (36). Eine gute Korrelation zwischen den Dimensionen von Myocardsegmenten und dem linksventrikulären Volumen wurde bereits mit ähnlichen Methoden mit Whitney-Elementen bestätigt (41, 79, 103). Die Korrelation zwischen Dimensionen und linksventrikulärem Volumen war vom absoluten enddiastolischen Volumen, d. h. der Herzgröße unabhängig (36, 41, 55, 79).

Durch akute Volumenbelastung bedingte, vermehrte initiale Dehnung der Muskelsegmente führte zum sofortigen Anstieg der enddiastolischen Länge (36), woraus gemäß dem Frank-Starling-Mechanismus (25 a, b) eine Zunahme der Kontraktionsamplitude resultierte (preload-Erhöhung). In dem hier benutzten Modell zur Darstellung einer MI führte der LV-LA-S zum sofortigen Anstieg der EDL des linken Ventrikels.

Erhöhung des afterload bedingte eine Zunahme der ESL, d. h. Vergrößerung des endsystolischen Volumens. Dementsprechend ergibt sich eine Verminderung der Kontraktionsamplitude ΔL und folgend eine Zunahme des Schlagvolumens. Bei unverändertem venösen Rückstrom verlängert sich in der folgenden Diastole die EDL, d. h. die erhöhte initiale Faserspannung ermöglicht eine verstärkte Kontraktions-

antwort, wodurch die endsystolischen Längen wieder abnehmen und ΔL normalisieren, d. h. ihr Ausmaß wieder vergrößern. Das Schlagvolumen bleibt nach Hagl (36) trotz Erhöhung des afterloads konstant. Diese durch Erhöhung des afterload verursachten Reaktionen des linken Ventrikels waren in vorliegenden Untersuchungen während der akuten Volumenbelastung des linken Ventrikels am rechten Ventrikel zu beobachten, da linksventrikuläre Volumenzunahme für den rechten Ventrikel Druckerhöhung bzw. afterload-Erhöhung bedeutet:

Die rechtsventrikulären ESL stiegen in ihrem endsystolischen Niveau mit gleichzeitiger Abnahme der Amplitude mit dem Unterschied, daß sich die folgende enddiastolische Längenzunahme nicht sofort während der nachfolgenden diastolischen Füllung entwickelte, sondern bei konstantem venösem Angebot mehr Herzzyklen als linksventrikulär benötigte. Rechtsventrikulär war eine Vergrößerung der Amplitude erst nach 10 Minuten ablesbar, ohne Unterschied zwischen den senkrecht zueinander abgegriffenen Segmenten. Eine von Hagl (36) beschriebene für den linken Ventrikel geltende Hypokinesie, vor allem in Segmenten des kleinen Herzdurchmessers, war in den vorliegenden Messungen rechtsventrikulär nicht zu erkennen. Eine linksventrikuläre afterload-Erhöhung mit einer Erhöhung des Gradienten um mehr als 80 mmHg an der Aortenklappe folgte offenbar einem anderen Funktionsmuster, das dem im Bereich des rechten Ventrikels durch die akute linksventrikuläre Volumenbelastung nicht vergleichbar ist.

Experimentelle Änderungen des kontraktilen Zustandes durch Adrenalin, Isoproterenol und Calcium (15, 16, 36) bewirkten eine Abnahme der EDL und ESL bei gleichzeitiger Zunahme der Kontraktionsamplitude ΔL . Das in den vorliegenden Experimenten angewandte Katecholamin Dobutamin bewirkte rechts- wie linksventrikulär ähnliche Ergebnisse im Kontraktionsverhalten: Abnahme der EDL, Abnahme der ESL bei

annähernd gleichbleibender, mäßig zunehmender Kontraktionsamplitude. Die Segmentlängenänderungen des linken Ventrikels überwogen.

Das Verhalten von Myocardsegmentlängen bei Änderungen einer Determinanten der Ventrikelfunktion, preload-Erhöhung für den linken Ventrikel und afterload-Erhöhung für den rechten Ventrikel, ließ eine enge Beziehung zwischen regionaler und Gesamtventrikelfunktion unter physiologischen Bedingungen erkennen. EDL, ESL und ΔL charakterisieren den Funktionszustand des vorliegenden Muskelsegmentes. Das Maß des preload ist durch die initiale Faserdehnung, d. h. der enddiastolischen Länge des Myocardsegmentes, repräsentiert. Die Messung von Kontraktionsamplitude und Verkürzungsgeschwindigkeit der Muskelsegmente zeigt Kontraktilitätsänderungen bei durch die EDL gegebenem preload und bekanntem afterload an. Durch die gute Korrelation zwischen EDL und ESL mit enddiastolischem und endsystolischem Ventrikelvolumen ist mit der Messung der Verkürzungsamplitude eine Beurteilung der Pumpfunktion des Ventrikels möglich.

Änderungen der Ventrikelgeometrie während der isovolumetrischen Phase (36, 37, 76) finden in den Längenänderungen während dieser Phase ihre Erklärung. Segmente, parallel zur kleinen Herzachse, nehmen in ihrer Länge zu, Segmente der longitudinalen Achse erfahren eine geringe Verkürzung. Dies ist mit der Umwandlung der Ventrikelform von einem Zylinder in eine mehr kugelförmige Gestalt zu vereinbaren. Durch die Umformung des Ventrikels von einer ellipsoiden in eine mehr kugelförmige Gestalt wird der Durchmesser parallel zur kleinen Herzachse vergrößert.

Dem entspricht die Längenzunahme der zur kleinen Herzachse parallel abgegriffenen Segmente (L_2 , L_4). Die gleichzeitige Basis-Apex-Abstandsverminderung bedingt die Verkürzung der Segmente L_1 , L_3 , die sich entlang des longitudinalen Kontraktionsvektors anordnen.

Auch der rechte Ventrikel zeigt eine dem linken Ventrikel ähnliche Muskelmechanik, entgegen bisher bekannten Kontraktionsvorstellungen (Blasebalg-Phänomen nach Rushmer, 76).

B EXPERIMENTELLE MODELLE

Die artefizielle MI durch Klappenzerstörung wurde mehrfach beschrieben, verschiedene Verfahren wurden dabei angegeben: Ein Plastikzylinder wird vom linken Herzohr aus eingebracht und an Fäden, die durch die Ventrikelspitze und das Herzohr aus dem Ventrikel herausführen, in der Klappenebene fixiert. Die Fäden sind an beiden Enden des Zylinders befestigt. Ein normaler Klappenschluß kann wieder erfolgen, wenn der aus dem Ventrikel führende Faden gelockert und das Plastikröhrchen in den Vorhof zurückgezogen wird. Durch dieses Verfahren ist nach Beseitigung der Insuffizienz wieder ein unbeschädigter Klappenapparat vorhanden. Mit verschiedenen Durchmessern des Zylinders kann der Schweregrad der Insuffizienz variiert werden (Carrasco, 17).

Andere Autoren durchtrennen die Chordae tendineae. Indem zusätzliche Chordae abgeschnitten werden, kann das Ausmaß des Refluxes gesteigert werden (10, 63, 80, 81). Mit einem Valvektom wurden von anderen Autoren Teile der Klappenregel und Chordae exzidiert (Borgenhagen e.a., 10).

Urschel, Braunwald und andere (11, 65, 66, 84, 98, 99) beschrieben eine Methode, bei der das Blut aus dem Ventrikel über einen arteriellen Kurzschluß wieder in den Vorhof zurückgeführt wird. Das Ausmaß des Refluxes kann durch Veränderung des Durchmessers modifiziert werden. In der vorliegenden Arbeit wurde das Modell des links-ventrikulo-linksatrialen Shunts (LV-LA-S) bevorzugt.

Da ein entscheidender Punkt der Untersuchungen die postoperative Phase der Klappenkorrektur und ihre Veränderungen der Herzmuskelgeometrie sowie die Frage der Reversibilität von Veränderungen und ihre therapeutische Beeinflussung waren, kam ein Vorgehen durch Zerstören der Chordae oder von Teilen des Klappenapparates nicht in Frage, gemäß der klinischen Situation nach operativem Klappenersatz bei vorliegender myocardialer Schädigung durch eine länger bestehende Mitralinsuffizienz. Es mußte nach der akuten Belastung durch die Insuffizienz ein intakter Klappenapparat vorhanden sein.

Das von Carrasco angegebene Modell des Zylinders in der Klappenebene gewährleistet durch verschiedene Zylinderdurchmesser ein variables Regurgitationsvolumen sowie die Reversibilität der Insuffizienz mit intaktem Klappenapparat. Es ist jedoch damit nicht möglich, das Shuntvolumen durch direkte Flow-Messung zu bestimmen.

Das Regurgitationsvolumen des LV-LA-S wurde elektromagnetisch gemessen und durch Veränderung des Strömungsquerschnittes auf 40 % des Ausgangsminutenvolumens reguliert.

In Vorversuchen (55) waren bei einem Shuntvolumen von 20 % des Ausgangsminutenvolumens nur geringe hämodynamische Auswirkungen aufgetreten. Vorhof- und Füllungsdruck (LVeDP) waren nicht signifikant erhöht, die rechtsventrikuläre regionale Myocardmechanik zeigte jedoch signifikante Veränderungen mit Zunahme der EDL und ESL, während die Längenänderungen von L_1 und L_2 des linken Ventrikels nicht im Bereich der Signifikanz lagen. In der Literatur wird von Shuntversuchen mit unveränderter Vorhofdruckkurve bei durchgängigen Kurzschlußverbindungen berichtet (17).

I Experimentelle valvuläre Mitralinsuffizienz

Um die Gültigkeit des LV-LA-S als Modell einer MI zu zeigen, wurde an 5 Hunden eine artefizielle MI durch blindes Zerreißen der Klappe (Gruppe I) hergestellt und die Effekte mit den Ergebnissen der Gruppe II (LV-LA-S) verglichen. Die Parameter der Ultraschall-Laufzeitmessung geben die hämodynamischen Veränderungen wieder. Ein Teil des Schlagvolumens wird durch den niedrigen Druckgradienten zwischen Ventrikel und Vorhof in den Vorhof zurückgepumpt. Durch das Refluxvolumen steigt der Vorhofdruck an, mit dem vermehrten enddiastolischen Volumen erhöht sich der Füllungsdruck des linken Ventrikels. Die Belastung des Ventrikels durch die Insuffizienz ist eine Volumenbelastung, die Muskelsegmente werden diastolisch vermehrt gedehnt. Die lokale Myocardfunktion zeigt dies eindeutig an. Mit steigendem Füllungs- und Vorhofdruck, d. h. mit zunehmender Vorlast des linken Ventrikels, werden die EDL gedehnt, konsekutiv erfolgt die Anhebung der ESL, um das Schlagvolumen zu erhalten. Eine Minute nach der Klappenzerstörung nahmen die EDL um 11,5 %, ESL um 2,1 % ihrer ursprünglichen Länge zu, nach 20 Minuten betrug die Zunahme von EDL 37,8 %, die Längenzunahme von ESL 20,4 %.

Das Myocard arbeitete auf dem ansteigenden Schenkel der Frank-Starling-Kurve in einem nach rechts und oben verschobenen Punkt.

Die ausgeprägtesten Veränderungen der Muskeldynamik waren bei den Segmenten parallel zum Herzäquator zu beobachten. Das Segment L_2 zeigte die größte Abweichung vom Kontrollwert und blieb bis 40 Minuten in signifikant veränderten Bereichen.

Ähnliche prozentuale Längenänderungen der Muskelsegmente berichtete auch Sasayama (81) nach Klappenzerstörung: Zunahme von EDL von 10 mm auf 13 mm bei unveränderter ESL.

Sowohl parallel als auch senkrecht zur großen Herzachse war eine relative Abnahme der EDL der letzten Messwerte zu beobachten. Die ESL blieben unverändert. Die Kontraktions-Amplitude wurde kleiner. Diese Dimensionsänderungen entsprachen der präfinalen formanalytischen Erscheinung der Amplituden-Abflachung sowie der Plateaubildung mit steilem Abfall bzw. Anstieg der Längenänderungen bei diastolischem Plateau. Dies konstatierte auch Sasayama bei chronischer Druckbelastung des linken Ventrikels (80).

Die Segmente parallel zur kleinen Herzachse des linken Ventrikels charakterisieren das Ausmaß der Ventrikelgröße in der Äquatorialebene und damit auch den subvalveolären Raum. Diese Segmente erfuhren die größte Abweichung (37 %) von den Ausgangslängen. Diese Befunde unterstreichen die Ventrikelgröße, den subvalveolären Raum und die Weite des Mitralklappenringes als bestimmende Faktoren des Refluxes. Das Refluxvolumen ist abhängig von der Vergrößerung oder Abnahme des subvalveolären Raumes und dem Mitralklappenring und damit von Größe und Gestalt des Ventrikels (10, 81, 84, 101, 106). Der Druckgradient zwischen Vorhof und Ventrikel beeinflusst das Regurgitationsvolumen nicht wesentlich, wie durch verschiedene experimentelle Untersuchungen gezeigt werden konnte (10, 106). Demnach ist der Reflux durch die insuffiziente Mitralklappe keine unveränderliche Größe, vielmehr beeinflussen Volumen (preload) und Druckbelastung (afterload) sowie Verbesserung oder Beeinträchtigung der Kontraktilität das Ausmaß des regurgitierenden Volumens. Afterload und Volumenerhöhung bewirken eine Zunahme des Refluxes durch Zunahme des Ventrikelvolumens mit Vergrößerung der für den Reflux entscheidenden Mitralöffnungsfläche und des subvalveolären Raumes.

Auch Sasayama mißt der veränderten Ventrikelgeometrie die Hauptbedeutung für den Erhalt der Mitralinsuffizienz bei (80, 81).

Trotz Ausschöpfung des Frank-Starling-Mechanismus kann der systolische Ausgangsdruck nicht gehalten werden, er blieb um 44,9 % erniedrigt. Die Wandspannung des Ventrikels fällt während der Anspannungsphase rasch ab, da sich der Ventrikel schneller entleert. Durch das erhöhte enddiastolische Volumen wird der Ventrikel subvalvulär vergrößert und damit der Klappenring erweitert, wodurch die Insuffizienz der Klappe zunimmt. Es läuft ein circulus vitiosus ab, der schließlich zu einer gemeinsamen Kammerbildung (Ventrikularisation) zwischen Ventrikel und Vorhof führt, in der das große Pendelvolumen nur noch hin- und herbewegt wird (Borjesson, 10). Steil aufsteigende und abfallende Längenänderungen mit Plateaubildung entsprechen muskelmechanisch diesen Vorgängen.

Für den rechten Ventrikel bedeutet die linksventrikuläre akute Volumenbelastung akute Druckbelastung (afterload-Erhöhung). ESL_3 und ESL_4 stiegen um 4,4 % bzw. 12,6 % an. Entsprechend waren die Amplituden ΔL für L_3 und L_4 reduziert, ebenso die prozentuale Verkürzung und die Verkürzungsgeschwindigkeit. Sekundär folgte die Zunahme der EDL, um die Amplituden ΔL bzw. das Schlagvolumen wieder zu normalisieren. Diese Längenänderungen geben die Reaktion nach dem Frank-Starling-Mechanismus wieder, nämlich gegen erhöhtes afterload ein normales Volumen auszuwerfen. Zunächst wurde durch die erhöhte Nachlast das endsystolische Restvolumen größer, durch die resultierende größere enddiastolische Dehnung der Muskelsegmente konnte nach der Volumen-Druck-Relation ein höherer Spitzendruck erreicht werden. Der rechtsventrikuläre Spitzendruck zeigte eine Zunahme um 33 %.

Die Volumenbelastung des linken Ventrikels bzw. das Refluxvolumen durch die Mitralklappe bedeutet für den rechten Ventrikel Druckbelastung (afterload-Erhöhung). Die regionale Myocard-Mechanik reagiert mit Vergrößerung der ESL, Reduktion der prozentualen Verkürzung sowie Abnahme der Amplitude ΔL der Segmente L_3 und L_4 . Bei einem Vergleich der durch Aortenstenose bedingten afterload-Erhöhung für den linken Ventrikel (Hagl) und Zunahme des afterload für den rechten Ventrikel durch den linksventrikulären Reflux bei Mitralinsuffizienz fielen die um 10 - 20 Minuten verzögerten Adaptationsvorgänge der regionalen Myocard-Mechanik des rechten Ventrikels auf.

Sasayama (80) wies bei chronischer Druckbelastung des linken Ventrikels eine Vergrößerung der ESL mit Abnahme der Amplitude ΔL und prozentualen Verkürzung nach.

Die Amplituden ΔL der rechtsventrikulären Segmente L_3 und L_4 erreichten nach ungefähr 20 Minuten ihren Ausgangswert. Danach lag der endsystolische Druck auf Ausgangsniveau und veränderte sich nicht mehr. Ebenfalls nach 20 Minuten ist die Verkürzungsgeschwindigkeit nach vorangegangenem Abfall wieder auf der Höhe des Kontrollwertes. Nach 20 Minuten nahmen die ESL bei sich vergrößernder Amplitude ΔL als Ausdruck gesteigerter Kontraktilität wieder ab. Damit scheint sich ein zweiter Kompensationsmechanismus zur Überwindung der gesteigerten Nachlast abzuspielen.

II Globalhämodynamische und muskelmechanische Änderungen nach quantifizierter Mitralinsuffizienz durch einen arteriellen Kurzschluß zwischen linkem Ventrikel und linkem Vorhof mit einem Regurgitationsvolumen von 40 % des Ausgangsherzzeitvolumens

Eine Minute nach Unterbrechung des LV-LA-S erreichten die linksventrikulären hämodynamischen Parameter annähernd wieder ihre Werte vor Öffnung des LV-LA-S. Lediglich der Aortendruck blieb erniedrigt, lag jedoch nicht im Bereich signifikanter Abweichung. Nach zehn Minuten nach Beendigung des Shunts schien die Herzleistung in ihrer Gesamtfunktion ungestört zu sein, der systolische Ventrikeldruck hatte wieder Ausgangswerte erreicht, ebenso Vorhofdruck und enddiastolischer Ventrikeldruck.

Im Gegensatz zu den linksventrikulären hämodynamischen Parametern zeigte die regionale Myocardmechanik nach der Kurzschlußunterbrechung keine Tendenz, die Ausgangslängen zurückzugewinnen. Sie verblieben im signifikant erhöhten Bereich. Im weiteren Verlauf nach Unterbrechung des LV-LA-S nahmen die enddiastolischen Längen weiter zu. Sekundär war auch eine Zunahme der ESL zu beobachten, dennoch wurde das Ausgangsschlagvolumen bzw. ΔL nicht wieder zu erreicht. ΔL und damit das Schlagvolumen blieben erhöht.

Die regionale Myocardfunktion zeigte keine Rückbildungstendenz und arbeitete auf einem höheren, vom Normbereich abgewichenen Längenniveau. Das Arbeiten des Myocards in einem nach rechts und oben verschobenen Punkt der Frank-Starling-Kurve bedeutet global-dynamisch keine Einschränkung der Pumpleistung, durch diesen Mechanismus konnten die Ausgangswerte wieder erreicht werden.

Regional muskeldynamisch jedoch wurde eine Funktionsstörung bei noch normalem Kontraktionsablauf bereits jetzt erkennbar.

15 Minuten nach Beendigung des LV-LA-S waren Veränderungen der Hämodynamik und Myocardfunktion eingetreten. Die Längenzunahme der Segmente des linken Ventrikels war progressiv, ebenso erweiterten sich progressiv die Kontraktionsamplituden. Der linksventrikuläre Spitzendruck war nach 20 Minuten wieder um 7,5 % erniedrigt und fiel nun kontinuierlich weiter ab, ebenso der Druck der Aorta.

Mit Zunahme der EDL, der die sekundäre Zunahme der ESL folgte, veränderte sich auch das Funktionsmuster der Myocardmechanik. Die diastolische Füllung erfolgte rascher, ebenso erfolgte die systolische Verkürzung mit erhöhter Geschwindigkeit. Trotz der zunehmenden Längen der Myocardsegmente und der rascher ablaufenden systolischen Verkürzungen wurden hämodynamisch keine entsprechenden Veränderungen bewirkt. Dies ist mit einer Arbeitsweise des Myocards zu vereinbaren, welche sich bereits auf dem absteigenden Schenkel der Funktionskurven bewegt (72 - 74).

Auch die Segmentlängen L_3 und L_4 des rechten Ventrikels ließen nach der Kurzschlußunterbrechung keinen Rückgang des erhöhten Längenniveaus erkennen, die Amplituden ΔL blieben vergrößert.

Die rechtsventrikuläre Hämodynamik schien nach Beendigung der Shuntphase unbeeinträchtigt. Die Druck-Parameter des rechten Ventrikels, der Pulmonalarterie, zeigten keine signifikanten Abweichungen.

Die Myocardsegmente zeigten signifikante, nicht rückläufige Längenzunahmen. Das Myocard arbeitete auf einem erhöhten Längenniveau und damit auf einem nach rechts und oben verschobenen Punkt der Frank-Starling-Kurve. Erst in den letzten 5 Minuten vor dem Versterben der Tiere war der RVEDP signifikant erhöht.

Für den rechten Ventrikel war durch Ausnutzung des Frank-Starling-Mechanismus eine Kompensation der linksventrikulär bedingten afterload-Erhöhung möglich.

Von entscheidender Bedeutung ist, daß die regionale Myocardmechanik bei scheinbar ungestörter Gesamtventrikelfunktion bzw. linksventrikulär sich bessern- den hämodynamischen Parametern frühzeitig eine sich verschlechternde Arbeitsweise des Herzmuskels anzeigt.

III Vergleichende Beurteilung der regionalen Myocardmechanik bei valvulärer Mitralinsuffizienz und quantifizierbarer Mitralinsuffizienz durch arteriellen Kurzschluß zwischen linkem Ventrikel und Vorhof

Im Vergleich der regionalen Myocardmechanik einer valvulären MI mit der MI durch einen quantifizierbaren LV-LA-S und einem Regurgitationsvolumen von 40 % des Ausgangsherzzeitvolumens zeigen sich wesentliche Unterschiede im Verhalten der Kontraktionsabläufe der Segmente. Dabei finden sich gleiche Längenabweichungen für EDL, ESL und ΔL des rechten und linken Ventrikels.

Nach Zerstörung der Klappe und damit einsetzender preload-Belastung des linken Ventrikels wird auf erhöhtem enddiastolischen Niveau mit Vergrößerung der Amplitude und Verkürzungsgeschwindigkeit formanalytisch die Gestalt der Kurven verändert: Steiler diastolischer Anstieg mit folgendem Längen-Plateau und steilem systolischen Abfall (Vgl. Abb. 21). Das diastolische Plateau von L_1 ist zeitlich länger als bei L_2 (siehe Formanalyse). Die hämodynamischen Parameter zeigen ansteigende Tendenz, während die Muskelmechanik sich, erkennbar an der formanalytischen Veränderung, verschlechtert: Diastolisches Bulging, Übergehend in Plateaubildung.

Wie die Originalregistrierung (Abb. 21) zeigt, nehmen die hämodynamischen Parameter 10, 19 und 25 Minuten nach arterizieller MI zu, die Myocardfunktion aber läßt zunehmende Störungen erkennen.

Die Längen L_3 und L_4 (rechter Ventrikel) verändern sich formanalytisch nicht wesentlich. Die Erhöhung der Nachlast bedingt eine Zunahme der ESL (Pfeil in der Originalregistrierung) bei gleichzeitig verkürzter Kontraktionsamplitude. Die sekundäre Erhöhung der EDL führt über die verstärkte Vorspannung mit verstärkter Kontraktionsantwort zu einer Normalisierung der EDL und Amplitude.

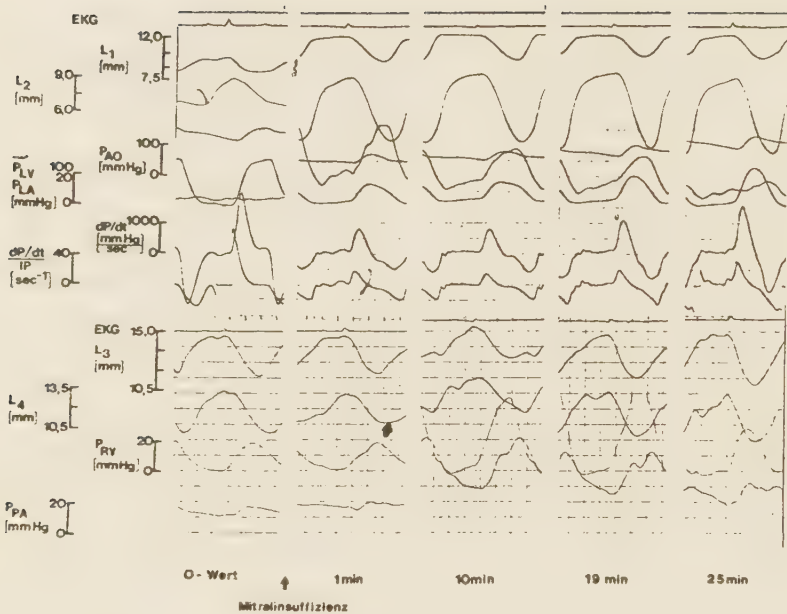


Abb.21

Regionale Funktionsmuster der Wandsegmente $L_1 - L_4$ bei nicht quantifizierter, artifizieller Mitralsuffizienz in Zuordnung zum Aortendruck (P_{Ao}), linken Vorhof- und Ventrikeldruck (P_{LA} bzw. P_{LV}), dem Druck im rechten Ventrikel (P_{RV}) und dem Druck in der Arteria pulmonalis (P_{PA}).

dp/dt bzw. $dp/dt/IP$, die Druckanstiegsgeschwindigkeit bzw. der Quotient aus Druckanstiegsgeschwindigkeit und Druck im linken Ventrikel zum Zeitpunkt $dp/dt \max$ verlieren unter den Bedingungen der valvulären Mitralsuffizienz ihre Aussage.

Herausgegriffen sind die Registrierungen zu den Zeitpunkten 1 min, 10 min, 19 min und 25 min nach valvulärer Mitralinsuffizienz.

(Originalregistrierung)

Die zunehmende Druckbelastung des rechten Ventrikels führt nicht zu einer Hypokinesie, wie von Hagl (34) für den linken Ventrikel beschrieben. Die Untersuchungen lassen keinen Unterschied der Segmente L_3 und L_4 im Kontraktionsmuster unter Nachlasterhöhung erkennen. Die isovolumetrische Längenzunahme des Segmentes im kleinen Herzdurchmesser bildet sich regelrecht ab. Die Verkürzungsamplitude ist nicht eingeschränkt.

Während des 30-minütigen LV-LA-S sind die enddiastolischen Längen zwar erhöht, jedoch sind die Formänderungen der valvulären MI nicht zu beobachten. Es erfolgt eine raschere diastolische Füllung, langsamere Längenzunahme zum enddiastolischen Maximum. Die Verkürzungsphase ist nicht verändert (Vgl. Abb. 23).

Die Gegenüberstellung der artefiziellen MI und LV-LA-S während der Kurzschlußphase nach 30 Minuten zeigt also, daß auf Grund des unterschiedlichen Kontraktionsmusters beide Modelle zu diesem Zeitpunkt nicht direkt miteinander vergleichbar sind, wenn auch hämodynamisch sich ähnliches Verhalten abspielt. Nach Beendigung des LV-LA-S aber treten entscheidende Änderungen im Kontraktionsmuster der linksventrikulären Segmente ein. Die diastolische Füllung erfolgt in einem steilen Anstieg, gefolgt von einem flachen Verlauf bis zum systolischen Abfall. Es entwickelt sich das sogenannte diastolische Bulging, das im weiteren Verlauf sich in das Stadium der sogenannten Plateaubildung verändert.

Die Längenabweichungen ließen keine Rückbildung auf Kontrollwerte erkennen, sondern nahmen weiterhin zu.

Das Kontraktionsverhalten gleicht nunmehr 20 Minuten nach Shuntende demjenigen der valvulären MI (Abb. 22). Auch rechtsventrikulär erfolgen Plateaubildungen, die die insgesamt drohende Muskelinsuffizienz anzeigen.



Regionale Myokardfunktion während und nach 30-minütigem Linksventrikulo-Linksatrialem Kurzschluß (LV-LA-Shunt).

EKG: Elektrokardiogramm

PAo: Aortendruck

PLV: Ventrikeldruck links

PLA: Druck im linken Vorhof

PAo: Druck in der Aorta
 PLV: Druck im linken Ventrikel
 PLA: Druck im linken Vorhof
 PRV: Druck im rechten Ventrikel
 PPA: Druck in der Arteria pulmonalis
 dp/dt: Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken und
 rechten Ventrikel
 dp/dt/IP: Quotient aus maximaler Druckanstiegsge-
 schwindigkeit und Druck im linken Ventrikel
 zum Zeitpunkt dp/dt max
 Segment L₁: Lage: Parallel zur großen Herzachse im Sub-
 endokard des linken Ventrikels
 Segment L₂: Lage: Parallel zur kleinen Herzachse im
 Subendokard des linken Ventrikels
 Segment L₃: Lage: Rechter Ventrikel, subendokardial,
 parallel zur großen Herzachse
 Segment L₄: Lage: Rechter Ventrikel, subendokardial
 und parallel zur kleinen Herzachse
 Dargestellt sind in Originalregistrierung die regionale
 Muskelmechanik des linken und rechten Ventrikels,
 korreliert zur Globalhämodynamik vor, während eines
 30-minütigen Linksventrikulo-Linksvorhofshuntes sowie
 nach Unterbrechung eines LV-LA-Kurzschlusses.

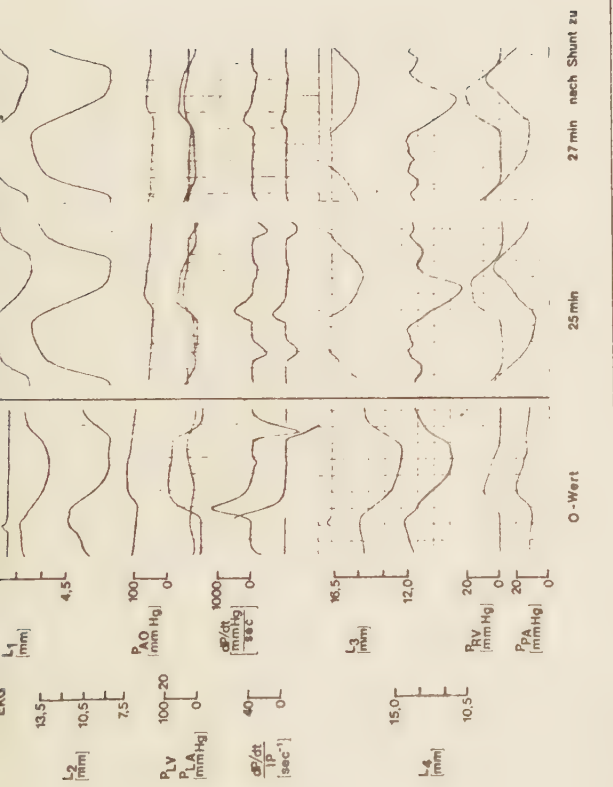


Abb. 23

Regionale Myokardfunktion während und nach eines 30-minütigen Linksventrikulo-Links-vorhofkurzschluß (LV-LA-Shunt).

EKG: Elektrokardiogramm

PAO: Aortendruck

dp/dt :	Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel
$dp/dt/IP$:	Quotient aus maximaler Druckanstiegsgeschwindigkeit und Druck im linken Ventrikel zum Zeitpunkt $dp/dt \max$
PRV:	Druck im rechten Ventrikel
PPA:	Druck in der Arteria pulmonalis
Segment L_1 :	Länge eines Wandsegmentes, parallel zur großen Herzachse, im Subendokard des linken Ventrikels gelegen
Segment L_2 :	Länge des Wandsegmentes, parallel zur kleinen Herzachse, im Subendokard des linken Ventrikels
Segment L_3 :	Länge eines Wandsegmentes, rechter Ventrikel, subendokardial, parallel große Herzachse
Segment L_4 :	Länge eines Wandsegmentes, rechter Ventrikel, subendokardial und parallel zur kleinen Herzachse

(Originalregistrierung)

(Erklärung s.Text)

Gab die Myocardmechanik der valvulären MI das mechanisch dynamische Substrat der Klappeninsuffizienz mit ihren bestimmenden Komponenten wieder, so zeigt die Muskelfunktion während LV-LA-S das Kontraktionsverhalten unter akuter Volumenbelastung ohne Kontraktionsstörungen. Es zeigten sich die bereits von Hagl (36) beschriebenen muskelmechanischen Veränderungen unter rascher Volumensubstitution. Die preload-Erhöhung für den linken Ventrikel bedingt den sofortigen Anstieg der EDL und eine Zunahme der Kontraktionsamplitude ΔL , ebenso die Zunahme der diastolischen Dehnungsgeschwindigkeit, die in der erhöhten Steilheit des diastolischen Schenkels erkennbar ist.

Erst nach Beseitigung der Regurgitation werden Störungen auch im Kontraktionsverhalten aufgedeckt. Dabei gehen die muskeldynamischen Störungen der sich verschlechternden hämodynamischen Situation zeitlich voraus. Die Kontraktionsstörungen manifestieren sich bei sich zunächst scheinbar bessernder Hämodynamik.

Diese Störungen sind irreversibel. Die Endphase beider Modelle zeigt muskelmechanisch diastolisches Bulging mit Plateaubildung und entsprechenden Längenänderungen.

Die Erklärung für das unterschiedliche muskelmechanische Kontraktionsverhalten der valvulären MI und nach LV-LA-S liegt in der pathologisch-anatomischen Situation. Nach der Klappenzerstörung vergrößert sich durch die Klappeninsuffizienz mit Volumenverschiebung in den subvalvulären Raum und Vorhof die Klappenöffnung. Die Vergrößerung des subvalvulären Raumes und Klappenringes führt schließlich zur Ventrikularisation des Vorhofes, d. h. es wird nur noch ein Pendelvolumen zwischen Ventrikel und Vorhof bewegt (10). Die Plateaubildung ist das muskelmechanische Korrelat zu diesen Vorgängen.

Bei der akuten Volumenbelastung während des LV-LA-S ist zunächst die Mitralklappe intakt, eine Veränderung der Klappenebene und des subvalvulären Raumes kann zunächst nicht angenommen werden. Die Zunahme der EDL und Amplituden mit erhöhter Verkürzungsgeschwindigkeit geben die Volumenzunahme des Ventrikels wieder. Das erhöhte Volumen kann jedoch zunächst ausgeworfen werden. Der Vorhofdruck (v-Welle) steigt charakteristischerweise während der Systole an. Die intakte Mitralklappe trennt die Volumina zwischen Vorhof und Ventrikel. (Abb. 23)

Während der akuten Phase bei LV-LA-S erlauben Verlauf und Form der regionalen Muskeldynamik bei gleicher Globalhämodynamik keine Übereinstimmung zwischen den beiden Modellen.

Betrachtet man die zeitliche Phase nach Beendigung des arteriellen Kurzschlusses hinsichtlich der regionalen Myocardmechanik und ihrer Formänderung und Kontraktionsstörungen, so sind diese in Ausmaß und Qualität den Störungen bei valvulärer Mitralinsuffizienz vergleichbar. Daraus ergibt sich, daß das Modell des LV-LA-S mit seiner nachweisbaren Irreversibilität der Form- und Längenänderungen der Myocardsegmente ein Äquivalent der valvulären MI und der klinischen Situation entgegen den Ansichten anderer Autoren (10, 20, 84, 101) darstellt. Dies umso mehr, als die dabei intakte Mitralklappe der operativ korrigierten Mitralklappen des Patienten gleichkommt. Die gesetzte Schädigung der regionalen Myocarddynamik durch den 30-minütigen LV-LA-S entspricht dem prä- und postoperativen Zustand des Myocard bei operativem Klappenersatz aufgrund des Gleichmaßes der Formänderungen, abgesehen von der analogen Hämodynamik und vor allem der nachgewiesenen Irreversibilität der dynamischen Störungen. Die Beseitigung des Kurzschlusses endet nicht in einer Normalisierung der regionalen Myocarddynamik, das Myocard bleibt geschädigt und die Veränderungen sind

progredient. Damit findet der postoperative Verlauf mit dem low-cardiac-output-Syndrom bei intakten Mitralklappen seine Erklärung.

Beim Ersatz der insuffizienten Mitralklappe ist das postoperative Ergebnis abhängig vom Zustand des Myocards zum Zeitpunkt der Operation. Der optimale Zeitpunkt zum Klappenersatz ist Gegenstand kontroverser Diskussionen. Die Ursachen hoher Operationsletalität und schlechter postoperativer Ergebnisse werden ebenfalls unterschiedlich beurteilt. Kirklin und Pacifico (53) berichten von 5 % Letalität bei reiner Stenose der Mitralklappe, 20 %, wenn das Vitium als reine Insuffizienz vorliegt. Auf den unterschiedlichen postoperativen Verlauf nach Klappenersatz bei MI und MS wird bereits eingangs hingewiesen. Die meisten Todesfälle resultieren von einem Low-cardiac-output-Syndrom, in den ersten 96 Stunden nach der Operation oder zwischen fünftem und elftem postoperativem Tag durch schwere ventrikuläre Arrhythmien bei Patienten, die vorher einen niedrigen cardiac output hatten. Exakte Ursachen für schlechte postoperative Ergebnisse und das häufig letale postoperative Low-cardiac-output-Syndrom konnten bisher nicht angegeben werden. Die Autoren nehmen an, daß bei insuffizienter Klappe das linksventrikuläre Volumen während der Systole schneller abnimmt und deshalb eine geringere systolische Wandspannung resultiert. Dies wird in der Literatur häufig als "Reserve einer MI" beschrieben. Diese "Reserve" geht plötzlich durch den Klappenersatz verloren. Die dadurch erhöhte Nachlast zusammen mit dem Verlust der "cardialen Reserve", bedingt durch die chronische Volumenbelastung des Myocards, könnte für den niedrigen cardiac output verantwortlich sein.

Schuler (83) vergleicht 1979 prä- und postoperativ Patienten mit Mitralinsuffizienz und Patienten mit Mitralstenose. Die MI-Patienten können unterteilt werden in eine Gruppe mit mäßiger Dilatation und Myocardhypertrophie vor der Operation. Die Ejektion-Fraction (EF) ist normal (0,7), ein Zeichen für ungeschädigte Kontraktilität des Myocards. Postoperativ nimmt die Ventrikelgröße ab, die Hypertrophie ist regredient.

Patienten mit ausgeprägter Dilatation, auf das nahezu Doppelte hypertrophiertem Ventrikel und erniedrigter EF zeigen postoperativ auch eine klinische Besserung, jedoch führt der Klappenersatz zu einer schweren Beeinträchtigung der Ejektion-Fraction, die bis zu einem Jahr nach der Operation besteht. Dilatation und Hypertrophie persistieren mit weiter zunehmender Tendenz. Die von der präoperativen afterload-Senkung irreversibel abhängige myocardiale Verkürzung wird als Spätsymptom des natürlichen Krankheitsverlaufs betrachtet. Klappenkorrektur bei diesen Patienten kann eine normale Kraft-Geschwindigkeit-Beziehung nicht wieder herstellen, Dilatation und Hypertrophie persistieren, die linksventrikuläre Leistung ist reduziert.

Die Abhängigkeit des Myocards von der präoperativen afterload-Senkung nach Schädigung durch Volumenbelastung wurde durch den Verlauf der Kontrollgruppe gezeigt. Nach Beendigung des LV-LA-S und damit Erhöhung des afterload für den linken Ventrikel tritt eine progressive Längenzunahme der Segmente mit Störungen der Kontraktionsmuster ein. Die Längenzunahme bedingt eine weitere Vergrößerung des subvalvulären Raumes, damit eine Erweiterung des Mitralklappenringes. Dies trifft für die korrigierte Klappe zwar nicht zu, jedoch erfolgt nach dem gezeigten Mechanismus der ESL-Zunahme mit folgender EDL-Zunahme als Antwort auf afterload-Erhöhung eine weitere Verschiebung in der Längen-Spannungsrelation in einen Bereich, in der eine adäquate Pumpleistung nicht mehr möglich ist.

Der in der Kontrollgruppe aufgezeigte Verlauf der Myocarddynamik bietet eindeutig das pathophysiologische Substrat der korrigierten valvulären MI. Damit finden schlechte Operationsergebnisse ihre Erklärung.

Schuler (83) teilt anhand echocardiographischer Methoden die Patienten mit insuffizienter Mitralklappe ein in Gruppen mit mäßiger Dilatation, Hypertrophie und normaler EF, zum anderen mit ausgeprägter Dilatation, Hypertrophie und erniedrigter EF. Die Patienten mit ausgeprägter Dilatation zeigen postoperativ schlechte Ergebnisse.

Die Ultraschall-Laufzeit-Methode gibt mit der Darstellung der pathophysiologischen Vorgänge in der Kontrollgruppe die Erklärung für die von Schuler angedeutete Problematik der zu erwartenden Operationsergebnisse und damit auch des optimalen Operationszeitpunktes. Schuler kommt zur Ansicht, daß bei erniedrigter EF mit ausgeprägter Dilatation und Hypertrophie eine normale Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung nicht wieder hergestellt werden kann.

Schuler vergleicht peri- und postoperativ die MI-Patienten mit einer Gruppe von Patienten mit Mitralstenose. Diese Patienten zeigen sich postoperativ als homogene Gruppe mit normaler Ventrikeldimension- und -leistung. Persistierende Myocarditis, Vorhofflimmern, Mikroembolien oder intraoperative Schädigung sind wichtige zu berücksichtigende Faktoren. Unter den MI- und MS-Gruppen werden hinsichtlich dieser Beeinträchtigungsmöglichkeiten keine Differenzen ermittelt. Ebenso sind cardiopulmonale Bypass-Zeit, Aortenabklemmung und Kühlungsverfahren während des Herzstillstandes, perioperative myocardiale Schäden bei den drei Gruppen nicht verschieden, sodaß damit die progressive Verschlechterung der linksventrikulären Leistung nach Mitralklappenersatz nicht erklärt werden kann.

Daraus ergibt sich die zwingende Konsequenz, die Klappenläsion zu beseitigen, bevor es zu den nicht korrigierbaren Veränderungen kommt. Es wird empfohlen, die Klappenkorrektur vor der irreversiblen Abhängigkeit von der präoperativen afterload-Senkung durchzuführen.

Ebenso wird von Hugenholtz (46) der optimale Zeitpunkt der Operation als das wichtigste Problem angegeben, die Operationstechnik sowie das "Design" der Prothesen seien nicht mehr die primären Probleme.

Kennedy und andere Autoren sehen in der erhöhten Nachlast vor allem die Ursache der verminderten postoperativen Herzleistung (50).

Appelbaum (2) berichtet 1976 von einer Letalitäts-Rate von 7,2 % bei MI, bei MS 2,4 %. Alle Todesfälle resultieren aus einer inadäquaten Ventrikelleistung. Häufigste Ursache ist das Low-cardiac-output-Syndrom. Die wesentliche Ursache der Frühletalität ist die verminderte ventriluläre Leistung, technische Fehler sind in ihrer Bedeutung zweitrangig. Kein Todelfall resultiert aus technischen Fehlern oder Irrtümern. Grad IV nach NYHA-Klassifikation (18), Verlust der cardialen Reserve sind entscheidend für Früh- und Spätletalität. In Klasse IV ist die Spätletalität wesentlich erhöht. Entscheidend ist ein Operationstermin vor Erreichen der Klasse IV (2).

Bisher (Kirklin, 53, 54) ist die Indikation zur Operation im klinischen Stadium III und IV (NYHA) gegeben. Die Entscheidung zur Operation kann auch aufgrund steigender Diuretikadosen, eine Begrenzung der medikamentösen Beeinflußbarkeit anzeigend, gegeben sein.

Fowler (23, 24) plädiert 1979 für den möglichst späten Mitralklappenersatz in Berücksichtigung des hohen operativen Risikos.

Auch die Probleme der Klappenprothesen gäben den Ausschlag für die medizinisch abwartende Therapie.

Nach Fowler ist die Mortalität der Operation erhöht, wenn sie nicht mehr zu umgehen ist.

Nach Schuler (83) und Braunwald (12) jedoch ist die Indikation zur operativen Korrektur im späten Stadium II mit entsprechender Herzgrößenzunahme und erhöhtem linksventrikularem endsystolischem Volumen bei nicht mehr steigerbarer medikamentöser Therapie gegeben.

Nach Rahimtola (64) dagegen ist zur Erhaltung der myocardialen Funktion allein die Indikation zum frühen Klappenersatz nicht gegeben.

C REGIONALE MYOCARDFUNKTION NACH MITRALINSUFFIZIENZ DURCH ARTERIELLEN KURZSCHLUSS ZWISCHEN LINKEM VENTRIKEL UND LINKEM VORHOF UNTER THERAPEUTISCHER BEEINFLUSSUNG MIT DOBUTAMIN

Beim Low-output-Syndrom nach kardiochirurgischen Eingriffen mit einer immer noch hohen Letalität wird versucht, die Inotropie des Myocards pharmkologisch zu steigern. Die Therapie mit Katecholaminen ist jedoch begrenzt, da durch eine Erhöhung von Herzfrequenz und Auswurfimpedanz das insuffiziente Herz weiter belastet wird.

Das ideale inotrope Pharmakon sollte die kardiale Auswurfleistung steigern, ohne den O_2 -Verbrauch des Myocards in größerem Maße zu erhöhen. Der chronotrope Effekt sollte in Grenzen bleiben. Ein für die coronare Durchblutung notwendiger Aortendruck sollte nicht mit einer peripheren Widerstandserhöhung erkauft werden.

Nach systematischen Untersuchungen über Struktur und Wirkungsmechanismus von Sympathomimetika entwickelten Tuttle und Mills (94 - 96) 1973 das Dobutamin. Es ist ein Derivat des Dopamin, das ebenfalls die Inotropie des Myocards steigert, während Herzfrequenz und Rhythmus im Vergleich zu Isoproterenol nur gering beeinflusst werden (1, 6, 32, 40, 85, 100, 104). Die äquivalente vasculäre Wirkung beträgt ein Viertel des Isoproterenol. Dobutamin bewirkt eine nur geringe dilatierende Wirkung in der Peripherie bei ausgeprägter positiv inotroper β_1 -Wirkung am Myocara und geringer α_1 und β_2 -Aktivität.

Dobutamin steigert die Nieren- und Mesenterialdurchblutung proportional zum erhöhten Herzzeitvolumen und führt nicht wie Dopamin zu einer überproportionalen Mehrdurchblutung von Nieren- und Splanchnikusgebiet.

Die Dosierung des Medikaments wird von 2,5 - 15 $\mu\text{g/kg} \times \text{min}$ angegeben, wobei eine deutliche Besserung der Herzleistung vor allem durch die Steigerung des Schlagvolumens bei mäßig erhöhtem Druck erreicht wird, im Vergleich zur Steigerung des HZV durch Dopamin, welches vorwiegend durch eine Erhöhung der Herzfrequenz wirkt.

Die Substanz wurde nach Herzoperationen mit extrakorporaler Zirkulation vermehrt angewendet, wie das internationale Dobutaminsymposium 1979 nachdrücklich gezeigt hat (3, 21, 26). Auch in der Literatur wird über den Einsatz nach herzchirurgischen Eingriffen vielfach berichtet (51, 77).

Übereinstimmend wird ein erhöhter Energieverbrauch durch die Therapie beschrieben (39, 94-96, 77, 100, 71). Dies werde jedoch kompensiert durch einen erhöhten Koronarfluß. Eine Zunahme des cardiac index sowie Reduktion des LVEDP wird ebenfalls beschrieben. Der Aortenmitteldruck bleibt unverändert und der mittlere Pulmonal-Arteriendruck fällt unter Dobutamin ab.

Goldberg (32) berichtet von einer Cardiac-output-Steigerung und Erhöhung der Frequenz. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen eine Frequenzsteigerung unter Dobutamin mit der Dosierung 10 $\mu\text{g/kg} \times \text{min}$.

Vatner (100) wiederum studierte die Effekte des Dobutamin an Hunden (Dosierung 2, 20, 40 $\mu\text{g/min/kg}$). Eine signifikante Zunahme der Frequenz konnte er nur bei 40 $\mu\text{g/kg} \times \text{min}$ registrieren. Der mittlere arterielle Druck wurde um 12 mmHg in dieser Dosierung erhöht, womit sich eine Steigerung des Cardiac output ergab. Hinds und Hawthorne (43) berichten von ähnlichen Ergebnissen. Nach Limbourg (57) ist ein geringer blutdrucksteigernder Effekt bis 7,5 μg zu erwarten, bei höherer Dosierung wird ein Anstieg des arteriellen Drucks durch β_2 adrenerge Wirkung verhindert.

Bevorzugte Indikation: Akut und chronische Reduktion der Förderleistung des Herzens (low output), da die Abnahme der Vor- und Nachlast einer exzessiven Steigerung des myocardialen O_2 -Verbrauchs entgegenwirke.

In der Gruppe III wurde versucht, nach dem LV-LA-S die rechts- und linksventrikuläre Kontraktilität durch eine Dauer-Applikation von $10 \mu\text{g}/\text{min} \times \text{kg}$ zu verbessern. Diese Dosierung wurde gewählt, da sie der Erfahrung nach bei positiver Beeinflussung der Kontraktilität keine Arrhythmien verursacht.

Die hämodynamischen Wirkungen glichen den allgemein in der Literatur angegebenen. Unter der 25-minütigen Therapie mit Dobutamin konnte der mittlere Aortendruck auf das Ausgangsniveau gebracht werden. Der Ventrikeldruck überschritt seinen Kontrollwert um 16,4 %. Es wurde eine Normalisierung des Vorhofdruckes erreicht, der LVEDP ließ keine weitere Anstiegstendenz erkennen. Der Frequenzanstieg betrug 12,6 %.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe, bei der sich nach LV-LA-S-Ende ein Low-cardiac-output-Syndrom abzeichnete, wurde durch die Dobutamin-Therapie bei 6 Tieren das Low-output-Syndrom aufgehoben. Vier Tiere überlebten nach Ende der Dobutamin-Applikation 30 Minuten, zwei Tiere sogar mehr als 200 Minuten, während die Überlebenszeit der Kontrollgruppe 25 ± 3 Minuten betrug.

Die Steigerung der Kontraktilität fand Ausdruck im Verhalten der enddiastolischen und endsystolischen Längen des linken Ventrikels; nach 20-minütiger Therapie lagen sie unter ihrem Ursprungswert. Die Amplitude von L_2 hatte um 20 % zugenommen, da ESL die Anfangslänge unterschritt. ΔL_1 war im Vergleich zur LV-LA-S-Phase vermindert. Diese Veränderungen der Parameter der Ultraschall-Laufzeit-Methode demonstrieren die verbesserte Kontraktilität des Ventrikels.

Aber nicht nur in den numerischen Parametern zeigt sich die gesteigerte Herzleistung, auch formanalytisch sind für die linksventrikulären Segmente keine muskelmechanischen Kontraktionsstörungen in den Funktionsmustern zu erkennen, wenn man den Kontraktionsablauf zu Versuchsbeginn mit den 10- und 20-minütigen Messpunkten nach LV-LA-S vergleicht (vgl. Abb. 24).

Auch Hagl und Bugge-Asperheim (36, 15, 16) sehen in der Abnahme von EDL mit Anwachsen der Kontraktionsamplitude eine gesteigerte Kontraktilität. Bugge-Asperheim allerdings verwendete Isoproterenol zur positiv inotropen Stimulation. Die ausbleibende Abnahme von ESL wird hier mit der afterload-Erhöhung durch eine relativ hohe Isoproterenoldosis erklärt.

In den hier durchgeführten Untersuchungen jedoch entfällt diese afterload-Steigerung, weil Dobutamin keine ausgeprägte periphere Widerstandserhöhung verursacht.

Ebenfalls reduziert wurde die mittlere Verkürzungsgeschwindigkeit. Dies bedeutet eine Energie-Einsparung des Myocards. Über einen verminderten O_2 -Verbrauch durch Dobutamin wurde berichtet (69), dem steht jedoch eine gesteigerte Coronar-Durchblutung gegenüber. Entgegen Literaturangaben und verbesserter regionaler Myocardfunktion blieb der linksventrikuläre enddiastolische Druck nach 20-minütiger Therapie um 70 % erhöht.

Obwohl rechtsventrikulär sich die Längen nicht wesentlich von ihrem Ausgangsniveau unterschieden, war die Kontraktionsamplitude senkrecht zur großen Herzachse um 23 % verringert, bedingt durch die Zunahme der ESL, d. h. durch eine geringere systolische Verkürzung. Dem entspricht der um 90 % erhöhte Füllungsdruck (RVEDP), der rechte Vorhofdruck bewegte sich auf seiner Ausgangshöhe. Wie bereits erläutert, reagierte der rechte Ventrikel auf eine Erhöhung der Nachlast primär mit einem Ansteigen der ESL und erst

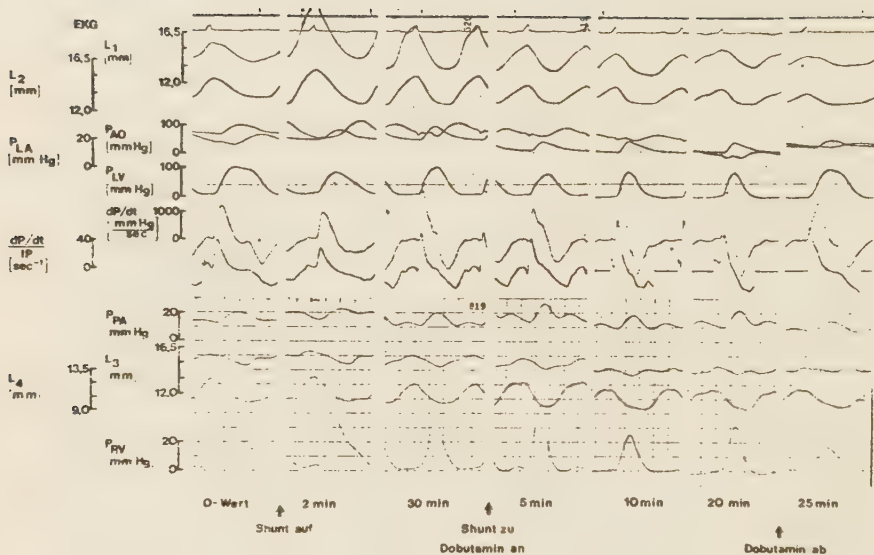


Abb. 24

Segmentale Myokardmechanik im linken und rechten Ventrikel nach 30-minütigem Linksventrikulo-Linksvorhof-kurzschluß und anschließender Dobutaminstimulation.

Segment L₁: Lage: Parallel große Herzachse, linker Ventrikel, subendokardial

Segment L₂: Lage: Parallel kleine Herzachse, linker Ventrikel, subendokardial

Segment L₃: Lage: Parallel große Herzachse, rechter Ventrikel, subendokardial

Segment L₄: Lage: Parallel kleine Herzachse, rechter Ventrikel, subendokardial

sekundär folgte nach dem Frank-Starling-Gesetz die Zunahme der EDL. Aus der verstärkten initialen Faserdehnung ergibt sich damit entsprechend zunehmenden Amplituden eine gesteigerte Kontraktionskraft, wodurch der positiv inotrope Effekt von Dobutamin gekennzeichnet ist. Anstieg des rechtsventrikulären Spitzendrucks und systolischen Pulmonalisdruckes weisen in diese Richtung. Da vor allem die mechanischen Funktionsparameter die Ausgangswerte unterschritten, aber auch die hämodynamischen Messwerte im Kontrollbereich lagen, wurde Dobutamin nach 25 Minuten abgesetzt, wie es üblicherweise in der Klinik entsprechend gebesserten Befunden gehandhabt wird. Eine weitergehende Infusion bei normalisierten Parametern erschien entsprechend den in der Literatur angegebenen Empfehlungen nicht sinnvoll (21, 30, 39, 43, 58, 59, 95, 100).

Trotz der relativ unveränderten Myocarddimensionen fiel der Aortendruck bei kompensatorischer Frequenzzunahme nach Therapieende beständig ab. Neben dem abfallenden Druck der Aorta waren ansteigender LVEDP und PLA auffallend. Vergleicht man den LVEDP ohne Therapie nach der Shunt-Phase mit demjenigen unter Dobutamin-Infusion, so waren beide um 268 % bzw. 297 % in etwa gleichem Ausmaß erhöht. Im Kollektiv der Kontrollgruppe waren jedoch massive Längenzunahmen mit gleichzeitigen formanalytischen Änderungen eingetreten. Formänderungen im Bewegungsablauf unter Dobutamin-Applikation konnten im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht festgestellt werden. Gegen Ende der Versuche mit Dobutamin trat dann eine deutliche Abflachung der Amplitude ΔL bei Angleichung der auf- und absteigenden Schenkel der Ultraschallkurven ein. Dies galt für den rechten und linken Ventrikel. Die Abflachung kennzeichnete eine sich entwickelnde Hypokinesie, d. h. Abnahme der Am-

plitude bei noch regelrechtem zeitlichen Kontraktionsablauf. Hagl (34) beschreibt diese Formänderungen nach Coronarocclusion, wobei hier allerdings die ESL zunehmen. Die terminale Abflachung der Amplituden gibt Abb. 24 wieder (Originalregistrierung).

Da die Füllungsdrücke rechts und links erhöht waren, die muskelmechanischen Parameter EDL, ESL jedoch unverändert blieben, stellt sich die Frage nach der Dehnbarkeit des Myocards im Sinne größerer Steifigkeit (stiffness) (13, 14, 31).

Unter physiologischen Bedingungen zeigt das Verhalten von Muskelsegmentlängen bei experimentellen Änderungen der Determinanten der Muskelfunktion eine enge Beziehung zwischen regionaler und Gesamtventrikelfunktion (15, 16, 36). EDL, ESL, ΔL charakterisieren den Funktionszustand des vorliegenden Myocardsegmentes. Die EDL repräsentiert die initiale Faserdehnung, ist also ein Maß für das preload. Bei erhöhtem preload ist demnach eine vermehrte Faserdehnung zu erwarten, wie dies auch in der Kontrollgruppe zu beobachten war.

Unter der Wirkung von Dobutamin ist diese Korrelation zwischen erhöhter Vorlast und Dehnung der EDL des shuntgeschädigten Muskels nicht mehr gegeben. Der enddiastolische Druck stieg bei verkürzten EDL an.

Das Fehlen enddiastolischer Längenzunahmen bei steigendem enddiastolischem Druck bedeutet erhöhte Muskelsteifigkeit, da das Myocard keine Dehnbarkeit mehr zeigt.

Das Verhältnis dP/dV wird von Braunwald als "Chamberstiffness" oder Volumensteifigkeit bezeichnet. Für das enddiastolische bzw. endsystolische Volumen werden hier die enddiastolischen bzw. endsystolischen Segmentlängen gesetzt. Es ist eine deutliche Form- und Funktionsänderung

der Muskeldynamik eingetreten, die der Wirkung des Dobutamin auf ein durch die akute Volumenbelastung erschöpftes Myocard zuzuschreiben ist.

Die Compliance, der reziproke Wert der Kammersteifigkeit, d. h. Verhältnis von Längenänderung zur dehnenden Kraft nimmt schnell ab.

Der Herzmuskel verliert nach der Belastung und der folgenden Dobutamin-Therapie seine Empfindlichkeit gegenüber dem Frank-Starling-Mechanismus. Die Zunahme der Steifigkeit hat die Unfähigkeit zur Folge, kompensatorisch den Frank-Starling-Mechanismus anzuwenden.

Compliance-Änderungen wurden bisher in der Literatur über Dobutamin nicht beschrieben. Über Wirknachteile unter Dobutamin aber wurde ohne kausale Erklärungen berichtet (29, 68).

Mit zunehmendem Abfall des Aortendruckes, aber steigendem Füllungs- und Vorhofdruck rechts und links und weitgehend horizontalem Verlauf der regionalen Funktionskurven, waren nach 30 Minuten 4 der 6 Tiere verstorben. Trotz positiv inotroper Stimulation durch Dobutamin konnte die Phase nach Unterbrechung des Refluxes eine längere Zeitspanne nicht überlebt werden. Die Besserung der Pumpleistung des Ventrikels war von zeitlich begrenzter Dauer. Obwohl die lokale Myocardfunktion unverändert blieb, kamen die Tiere mit dem Zeichen der versagenden Pumpleistung (PLA, LVEDP erhöht, PAO erniedrigt) ad exitum. Vergleicht man die Überlebensdauer der Tiere der Kontrollgruppe mit dem therapierten Kollektiv, so ergibt sich ein Zeitunterschied von 30 Minuten.

Da zwei Tiere der Gruppe III die Phase nach LV-LA-S-Ende 125 Minuten überlebten, wurden sie nach einem zweiten

30-minütigen LV-LA-S erneut kontinuierlich mit Dobutamin ($10 \mu\text{g/kg} \times \text{min}$) therapiert. Unter der positiv inotropen Therapie verkürzten sich die EDL und ESL von L_1 und L_2 unter die Segmentlängen der Kontrollmessung bereits eine Minute nach der "Klappenkorrektur" (Vgl. Abb. 19).

Die Segmente des linken Ventrikels blieben während der folgenden 75 Minuten unverändert, es erfolgte keine Zunahme von EDL und ESL. Während dieser Zeit aber fiel der Druck der Aorta bei kontinuierlich ansteigender Frequenz ab. Die Kontinuität der Frequenzsteigerung spricht zum Teil für einen Kompensationsmechanismus des Druckabfalls, neben der chronotropiebedingten Frequenzsteigerung durch Dobutamin. Gleichzeitig stieg der PLA schließlich um 40 % an, der enddiastolische Ventrikeldruck war nach 45 Minuten um 298 % erhöht. Trotz des erhöhten Füllungsdrucks blieben die EDL des linken Ventrikels unbeeinflusst, sie zeigten nicht die Volumen-Längen-Korrelation der Kontrollgruppe während und nach der Shuntphase. Wiederum ist festzustellen, daß die Korrelation von vermehrtem Volumen und verstärkter initialer Faserdehnung nicht gegeben war. Rechtsventrikulär war nach der LV-LA-S-Phase primär eine Zunahme der ESL zu registrieren (+ 10 % bzw. + 5 %). Dies entspricht wiederum der beschriebenen Reaktion auf die erhöhte Nachlast. Bei beiden Wandlerpaaren überwog die endsystolische Dehnung, woraus eine Abnahme der Amplitude resultierte. Der rechtsventrikuläre Füllungsdruck war im weiteren Verlauf um 100 % erhöht, womit die EDL nicht korrelierte, da keine Längenzunahmen sich ergaben. Es muß wieder auf einen Mechanismus geschlossen werden, der bei erhöhtem enddiastolischen Druck die Dehnbarkeit des Myocards unter Dobutamin rechts- wie linksventrikulär veränderte.

Obwohl einem zweiten LV-LA-S nur zwei Tiere unterzogen wurden und sich eine statistische Aussage verbietet, ist dennoch der gleiche numerische und formanalytische Verlauf wie der in Gruppe III beschriebene offensichtlich.

D SCHLUSSFOLGERUNG

Die vorliegenden Messungen mit dem Ultraschall-Laufzeit-Verfahren zeigen, daß während und nach experimenteller MI die reproduzierbaren und irreversiblen Funktionsstörungen der regionalen Myocarddynamik den global hämodynamischen Veränderungen zeitlich vorausgehen. Die 30-minütige Volumenbelastung durch einen LV-LA-S mit konsekutiver irreversibler Schädigung der regionalen Myocarddynamik bedeutet Zunahme der linksventrikulären EDL.

Da die durch Volumenüberlastung induzierten Myocardsegmentänderungen in den vorliegenden Untersuchungen sich als nicht reversibel gezeigt haben, die bewiesene Irreversibilität die mangelhafte Rückbildungstendenz von Dilatation und Hypertrophie des linken Ventrikels sowie eine postoperativ verminderte Herzleistung erklären, muß der operative Klappenersatz zu einem Zeitpunkt erfolgen, zu dem das Myocard zu einer Rückbildung von Veränderungen noch fähig und nicht von einer Nachlasterniedrigung abhängig geworden ist.

Zu empfehlen ist daher das Stadium II der NYHA.

Der optimale Zeitpunkt zum operativen Ersatz der insuffizienten Mitralklappe ist Gegenstand kontroverser Diskussionen.

Traditionell (Hurst, Kirklin, Fowler) blieben bisher die klinischen Stadien III und IV der NYHA (18) oder eine Abnahme der medikamentösen Beeinflußbarkeit des Mitralvitiums dem operativen Eingriff vorbehalten. Fowler plädierte 1979 für einen möglichst späten Mitralklappenersatz.

Schuler und Braunwald empfehlen die frühzeitige Klappenkorrektur im späten Stadium II der NYHA.

Bei einer Arbeitsweise des Herzmuskels in einem nach rechts und oben verschobenen Punkt der Frank-Starling-Kurve und zu erwartender Einschränkung und Erschöpfung der Kontraktilitätsreserve scheint es gerechtfertigt, eher das operative Risiko bei noch nicht ausgeprägten global-hämodynamischen Hinweisen und noch mäßiger klinischer Manifestation des Mitralvitiums hinzunehmen, als das Risiko der progredienten ventrikulären Pumpinsuffizienz.

Dobutamin erwies sich im low-output-Syndrom nach LV-LA-S-Belastung als wirksam. Es verlängerte die Überlebenszeit der therapierten Tiere deutlich. Die Steigerung der Kontraktilität war jedoch zeitlich begrenzt. Zudem wurde durch die Ultraschall-Laufzeit-Methode eine Diskrepanz zwischen global-hämodynamischer Ventrikelfunktion und regionaler Myocardmechanik aufgezeigt.

Die gesteigerte Kontraktilität geht mit einer Abnahme der Myocardsegmentlängen einher. Obwohl die Segmentlängen nicht wieder zunehmen, verschlechtert sich die Myocardleistung zum Links- und Rechtsherzversagen. Die Compliance des Myocards wird verändert, wie die Ultraschall-Laufzeit-Methode beweist.

Daraus ergibt sich der Schluß, daß die zeitlich begrenzte Kontraktilitätssteigerung durch Dobutamin durch die veränderte Myocardcompliance bzw. Kammersteifigkeit bedingt sein könnte. Längerfristig angewendet zeigt sich, daß das Myocard durch die veränderte Myocardsteifigkeit seine physiologische Reaktionsfähigkeit für den Frank-Starling-Mechanismus verliert und schließlich in einer Links- und Rechtsherzinsuffizienz versagt. Die Erfahrungen bei langfristiger Dobutamin-Therapie in der herzchirurgischen Wachstation decken sich mit diesen experimentellen Befunden.

Für die Therapie des Low-cardiac-output-Syndrom nach Mitralklappenersatz rücken damit andere therapeutische Möglichkeit in den Vordergrund, nämlich die rechtzeitige Senkung der Vorlast des rechten Ventrikels verbunden mit der Reduzierung der Nachlast des linken Ventrikels mit Hilfe der intraaortalen Ballonpumpe (55).

E ZUSAMMENFASSUNG

Die Analyse des postoperativen Verlaufs nach Mitralklappenersatz zeigt einen deutlichen Unterschied zwischen Insuffizienz und Stenose der Mitralklappe. Die Letalitäts- und Komplikationsraten sind vergleichsweise hoch. Pathophysiologische Mechanismen sind bisher nicht exakt geklärt und auch die zeitliche Indikation zum operativen Klappenersatz ist umstritten. Folgende Fragestellungen waren Gegenstand der Untersuchungen:

- 1) Welche Effekte bewirkt eine akute Mitralinsuffizienz in Form eines linksventrikulo-linksatrialen Kurzschlusses (LV-LA-S) auf Hämodynamik und regionale Myocardfunktion?
- 2) Bilden sich die hämodynamischen und funktionellen Myocardänderungen nach Korrektur der Mitralinsuffizienz (Unterbrechung des LV-LA-S) zurück?
- 3) Wie wird die Myocardfunktion nach Korrektur des Klappenfehlers durch positiv inotrope Stimulation (Dobutamin) beeinflusst?

Wie durch den Vergleich der valvulären artefiziellen MI mit einem quantifizierten arteriellen Kurzschluß zwischen linkem Ventrikel und Vorhof gezeigt wurde, sind die Modelle zwar nicht direkt vergleichbar, aufgrund der gleichen formanalytischen und hämodynamischen Verlaufsphase nach Beendigung des 30-minütigen LV-LA-S kann das Shuntmodell aber zur Darstellung des perioperativen Zustandes einer Mitralinsuffizienz herangezogen werden.

Unter physiologischen Bedingungen charakterisieren die Größen EDL, ESL und ΔL die regionale Myocardmechanik, bei Ausschluß von Kontraktionsstörungen, auch die globale Funktion des Herzens. EDL ist ein Maß für die Vorlast, ESL spiegelt Abnahme oder Erhöhung der Nachlast wieder. Der LV-LA-S bewirkt in der akuten Phase eine primäre Zunahme der EDL als Ausdruck der erhöhten Vorlast linksventrikulär, die erhöhte Nachlast des rechten Ventrikels ist an der Zunahme der endsystolischen Längen mit konsekutiver folgender Zunahme von EDL erkennbar. Formanalytische Störungen sind während der 30 Minuten LV-LA-S nicht eingetreten.

Die beschriebenen regionalen Myocardfunktionsänderungen waren nicht reversibel, im Gegenteil bei zunächst sich bessernder Hämodynamik progredient. Unter formanalytischen Kontraktionsstörungen tritt eine progressive muskelmechanische Verschlechterung ein mit weiterer Zunahme der Längen, Bulging-Plateau-Bildung, Phasen zeitlicher Diskordanz zwischen Segmenten parallel zur großen und kleinen Herzachse als shuntbedingte Funktionsstörung der regionalen Muskeldynamik.

Die vorgelegten Messungen mit Hilfe des Ultraschall-Laufzeit-Verfahrens am Beispiel einer experimentellen MI zeigen neue Aspekte der global hämodynamischen und regionalen Myocard-Parameter. Entscheidende Hinweise ergeben sich zur Frage des optimalen Operationstermines der insuffizienten Mitralklappe, zudem werden Ursachen des Pumpversagens nach dem Klappenersatz erklärt.

Nach Beendigung des LV-LA-S und anschließender Therapie mit Dobutamin wird die Kontraktilität der Myocardsegmente zeitlich begrenzt gesteigert. Es entwickelt sich jedoch als Ausdruck einer gestörten Längen-Volumenrelation eine Complianceänderung: Gleichbleibende EDL und ESL bei steigenden Füllungsdrücken.

Zeit	Kontrollwert	1 min	10 min	20 min	30 min	40 min
F	95.75 ± 21.76	*119.0 ± 30.83	*120.25 ± 23.81	110.25 ± 7.04	114.3 ± 8.1	*128.0 ± 22.5
PAOs	133.0 ± 28.85	*68.75 ± 11.08	*70.5 ± 20.17	*72.0 ± 30.36	*83.33 ± 41.6	*87.6 ± 35.1
m	111.0 ± 25.44	*54.0 ± 12.11	*54.75 ± 19.24	*55.5 ± 26.6	*63.0 ± 36.8	*63.3 ± 32.1
d	94.0 ± 21.72	*47.25 ± 13.59	*48.0 ± 16.99	*49.25 ± 24.06	*56.0 ± 28.5	*53.0 ± 23.06
PLAs	8.75 ± 4.5	*18.25 ± 5.9	*19.25 ± 7.13	*22.6 ± 4.5	*21.0 ± 12.12	*22.3 ± 12.8
m	8.62 ± 3.61	*22.5 ± 11.44	*24.0 ± 8.28	*24.0 ± 9.2	*30.0 ± 17.4	*24.3 ± 16.6
v	9.0 ± 3.55	*32.25 ± 25.15	*38.0 ± 15.14	*39.5 ± 14.7	*44.6 ± 25.9	*36.3 ± 24.8
PLVs	116.75 ± 30.2	*62.25 ± 10.01	*64.33 ± 28.0	*82.6 ± 17.5	*82.0 ± 39.39	87.0 ± 35.02
LVEDP	6.0 ± 6.37	10.75 ± 9.91	15.12 ± 9.16	*16.5 ± 10.0	*17.0 ± 4.3	14.3 ± 10.0
PPAs	21.5 ± 3.69	21.0 ± 5.0	*39.25 ± 16.52	*38.0 ± 18.2	*40.0 ± 6.2	*34.6 ± 8.9
d	12.0 ± 2.94	14.66 ± 5.13	*23.25 ± 5.9	*22.0 ± 7.1	*24.3 ± 6.3	*20.6 ± 9.2
PRVs	28.0 ± 1.63	27.0 ± 1	37.25 ± 13.45	35.75 ± 13.67	*35.6 ± 2.5	*35.3 ± 0.57
RVEDP	8.5 ± 4.2	11.0 ± 3	8.0 ± 4.08	8.25 ± 4.1	8.3 ± 5.5	8.6 ± 4.5
PRA	6.0 ± 4.69	*14.33 ± 0.57	8.75 ± 4.57	*11.0 ± 2.6	*12.6 ± 3.05	8.6 ± 3.05
					n = 3	n = 3

Tabelle 1: Hämodynamische Parameter der Gruppe I: Vor und während nicht quantifizierter artifiziereller Mitralklappenläsion. Die aufgezzeichneten Werte sind Mittelwerte ± SEM von Messungen an 5 Hunden. 30 min nach der Klappenzerstörung gehen in die Zahlenangaben nur noch 3 Tiere ein, da 2 Tiere bis zu diesem Meßpunkt verstarben.

Index * = statistisch signifikante Änderung gegenüber dem Kontrollwert.

<u>Zeit</u>	<u>Kontrolle</u>	<u>1 min</u>	<u>10 min</u>	<u>20 min</u>	<u>30 min</u>	<u>40 min</u>
EDL1	10.00 ± 0	10.57 ± 0.81	*11.86 ± 0.85	*12.22 ± 0.69	*12.39 ± 0.11	*11.8 ± 0.21
ESL1	9.11 ± 0.18	9.3 ± 0.21	*10.2 ± 0.81	*10.16 ± 0.48	*9.95 ± 0.04	*9.7 ± 0.5
ΔL1	0.87 ± 0.18	1.26 ± 0.76	*1.85 ± 0.83	*1.77 ± 0.91	*2.37 ± 0.2	*2.1 ± 0.32
dl/dt1	0.31 ± 0.08	0.48 ± 0.28	*0.68 ± 0.23	*0.81 ± 0.27	*1.0 ± 0.22	*1.2 ± 0.2
%ΔL1	8.76 ± 1.82	12.41 ± 7.21	*17.28 ± 8.16	*18.54 ± 9.06	*23.75 ± 2.2	*21.1 ± 3.2
					n = 3	n = 3

Tabelle 2: Regionale Myokardfunktion des Wandlerpaares 1, parallel große Herzachse, im Subendokard des linken Ventrikels. Zugeordnet sind der Zeit die Meßwerte der Gruppe I: Nicht quantifizierte artefizielle Mitralinsuffizienz. Die Zahlen stellen Mittelwert ± SEM dar, bezogen auf die Vergleichslänge EDL von 10 mm (Kontrollwert). Einschließlich des Meßzeitpunktes 20 min sind 5 Tiere erfaßt; ab 30 min beinhalten die Mittelwerte die Daten von 3 Tieren.

Index * = Statistisch signifikante Änderung gegenüber dem Kontrollwert.

<u>Zeit</u>	<u>Kontrolle</u>	<u>1 min</u>	<u>10 min</u>	<u>20 min</u>	<u>30 min</u>	<u>40 min</u>
EDL2	10.0 ± 0	11.15 ± 1.6	*13.32 ± 1.25	*13.78 ± 1.7	*13.26 ± 1.2	*12.87 ± 0.72
ESL2	8.84 ± 0.79	9.03 ± 0.51	*10.00 ± 0.99	*10.64 ± 1.6	9.65 ± 1.2	9.5 ± 2.1
Δ L2	1.15 ± 0.78	2.11 ± 1.96	*3.23 ± 1.62	*3.3 ± 1.81	*3.65 ± 2.42	*3.2 ± 2.1
dl/dt2	0.58 ± 0.26	0.35 ± 0.31	*1.18 ± 0.5	*1.17 ± 0.61	1.43 ± 0.98	*1.46 ± 0.5
%ΔL2	11.5 ± 7.78	20.94 ± 19.9	*31.89 ± 16.74	*33.02 ± 18.71	*32.6 ± 9.75	*32.7 ± 21.3
					n = 3	n = 3

Tabelle 3:

Regionale Myokardfunktion des Paares 2 im Subendokard des linken Ventrikels, parallel zur kleinen Herzachse.

Die Zahlen geben die auf 10 mm EDL bezogenen Mittelwerte ± SEM wieder, gewonnen aus 5 Tieren der Gruppe I: Nicht quantifizierte artefizielle Mitralinsuffizienz. Ab 30 min betreffen die Ziffern Messungen an 3 Hunden, da 2 Tiere zwischen 20 und 30 min nach Mitralinsuffizienz verstarben.

Index * = statistisch signifikante Änderung gegenüber dem Kontrollwert.

<u>Zeit</u>	<u>Kontrolle</u>	<u>1 min</u>	<u>10 min</u>	<u>20 min</u>	<u>30 min</u>	<u>40 min</u>
EDL3	10.00 $\pm$ 0	*9.76 $\pm$ 0.22	10.11 $\pm$ 0.17	*10.17 $\pm$ 0.18	*10.09 $\pm$ 0.09	*10.19 $\pm$ 0.6
ESL3	8.99 $\pm$ 0.88	8.98 $\pm$ 0.84	9.39 $\pm$ 0.32	9.22 $\pm$ 0.92	8.84 $\pm$ 1.4	8.9 $\pm$ 1.8
Δ L3	1.0 $\pm$ 0.88	0.77 $\pm$ 0.98	0.72 $\pm$ 0.49	0.93 $\pm$ 1.0	1.2 $\pm$ 1.5	1.2 $\pm$ 1.2
d1/dt3	0.43 $\pm$ 0.35	0.4 $\pm$ 0.35	0.27 $\pm$ 0.14	0.44 $\pm$ 0.51	0.5 $\pm$ 0.7	0.63 $\pm$ 0.58
% Δ L3	10.04 $\pm$ 8.79	7.79 $\pm$ 8.85	7.2 $\pm$ 4.95	9.3 $\pm$ 10.4	16.9 $\pm$ 21.8	12.4 $\pm$ 12.05

n = 3

n = 3

Tabelle 4:

Regionale Myokardfunktion des Wandlerpaares 3, parallel große Herzachse im rechten Ventrikel, subendokardial abgegriffen.

Die errechneten Zahlen beinhalten Mittelwerte $\pm$ SEM von 5 Tieren der Gruppe I: Nicht quantifizierte artefizielle Mitralinsuffizienz. Die beiden letzten Säulen betreffen nur 3 Versuchstiere. Die Längenangaben sind auf die Vergleichslänge EDL (Kontrolle) 10 mm relativiert.

Index * = statistisch signifikante Änderung gegenüber dem Kontrollwert.

<u>Zeit</u>	<u>Kontrolle</u>	<u>1 min</u>	<u>10 min</u>	<u>20 min</u>	<u>30 min</u>	<u>40 min</u>
EDL4	10.0 ± 0	10.16 ± 0.98	*10.69 ± 0.76	*10.65 ± 0.72	10.7 ± 0.9	10.4 ± 0.5
ESL4	8.58 ± 0.41	9.07 ± 0.87	9.66 ± 1.08	9.6 ± 1.3	8.9 ± 1.1	8.5 ± 1.2
ΔL4	1.41 ± 0.41	1.08 ± 0.19	0.97 ± 0.54	1.3 ± 0.53	1.8 ± 0.17	1.9 ± 1.1
dl/dt4	0.53 ± 0.14	0.37 ± 0.41	*0.35 ± 0.13	0.52 ± 0.25	0.74 ± 0.22	1.07 ± 0.66
% ΔL4	9.8 ± 5.0	10.85 ± 1.93	9.74 ± 5.42	13.04 ± 5.33	*18.3 ± 1.7	19.2 ± 11.5

n = 3

n = 3

Tabelle 5:

Regionale Myokardfunktion des Paares 4 im Subendokard des rechten Ventrikels, parallel zur kleinen Herzachse.

Meßmittelwerte ± SEM der Tiergruppe I:

(n = 5). Nach 30 und 40 min bedeuten die Meßwerte die Meßwerte nur noch 3 Tiere. Die Zahlen sind auf EDL 10 mm Ausgangslänge bezogen.

Index * = statistisch signifikante Änderung gegenüber dem Kontrollwert.

<u>Zeit</u>	<u>Kontrollwert</u>	<u>1 min</u>	<u>10 min</u>	<u>20 min</u>	<u>30 min</u>
F	143.4 ± 26.0	138.0 ± 25.8	150.2 ± 35.0	141.2 ± 29.6	141.6 ± 31.6
PAOs	132.0 ± 19.4	*94.3 ± 29.8	104.4 ± 41.33	104.16 ± 32.7	111.66 ± 31.09
m	113.17 ± 16.3	*70.8 ± 25.7	81.75 ± 37.04	*78.6 ± 30.4	89.6 ± 34.4
d	98.3 ± 15.5	*59.1 ± 20.6	68.0 ± 40.09	78.6 ± 30.04	77.8 ± 38.3
PLAa	12.75 ± 8.6	18.0 ± 6.5	21.5 ± 9.7	23.4 ± 15.08	23.2 ± 15.42
m	13.0 ± 7.3	18.0 ± 7.5	22.6 ± 10.52	25.5 ± 18.1	25.2 ± 16.14
v	15.12 ± 7.03	22.0 ± 6.9	*29.4 ± 14.27	*33.25 ± 24.2	32.5 ± 20.26
PLVs	134.5 ± 27.5	*89.3 ± 36.0	102.2 ± 53.6	109.0 ± 30.2	93.5 ± 60.6
IVEDP	5.25 ± 2.75	*12.5 ± 7.4	*12.8 ± 7.9	*16.25 ± 12.6	*16.5 ± 11.54
PPAs	27.6 ± 4.77	24.7 ± 6.26	31.5 ± 10.09	34.12 ± 14.39	36.42 ± 13.34
d	19.9 ± 6.38	17.7 ± 5.58	20.83 ± 6.01	27.5 ± 11.04	29.9 ± 8.47
PRVs	43.0 ± 9.92	46.0 ± 12.58	44.13 ± 12.33	44.42 ± 13.22	43.0 ± 14.48
RVEDP	2.38 ± 4.19	2.5 ± 3.78	6.58 ± 8.18	*9.0 ± 6.47	*9.25 ± 4.6
PRA	3.6 ± 5.41	3.38 ± 3.9	3.83 ± 7.47	11.8 ± 8.6	*14.2 ± 6.4

Tabelle 6a: Hämodynamische Parameter der Gruppe II (Kontrollgruppe) während 30-minütigem IV-LA-Kurzschluß. Die aufgezichneten Werte sind Mittelwerte ± SEM von Messungen an 5 Hunden.

Index * = statistisch signifikante Änderung gegenüber dem Kontrollwert.

<u>Zeit</u>	<u>1 min</u>	<u>10 min</u>	<u>20 min</u>	<u>25 min</u>
F	132.8 ± 30.0	140.6 ± 36.0	133.75 ± 35.9	156.5 ± 17.0
PAOs	121.0 ± 36.34	119.25 ± 29.14	116.0 ± 44.03	*90.0 ± 5.3
m	92.0 ± 24.3	97.25 ± 27.15	90.0 ± 42.4	*62.0 ± 6.4
d	80.5 ± 31.2	83.0 ± 23.01	74.75 ± 36.5	62.0 ± 6.0
PLAa	12.5 ± 9.9	14.0 ± 6.06	14.63 ± 6.5	19.5 ± 8.4
m	13.88 ± 7.6	13.75 ± 5.91	15.0 ± 5.03	21.5 ± 10.1
v	17.13 ± 7.26	16.75 ± 4.99	17.25 ± 4.99	*25.5 ± 12.2
PLVs	136.25 ± 26.8	137.25 ± 31.63	124.5 ± 36.16	95.0 ± 16.3
LVEDP	9.25 ± 5.32	10.13 ± 5.36	11.0 ± 7.07	*20.3 ± 7.5
PPAs	19.0 ± 14.73	28.87 ± 4.5	30.0 ± 3.65	30.13 ± 4.5
d	14.33 ± 11.59	21.67 ± 3.79	18.0 ± 2.65	21.0 ± 3.5
PRVs	28.33 ± 26.54	47.67 ± 12.86	48.67 ± 9.29	46.88 ± 10.09
RVEDP	10.17 ± 8.43	9.83 ± 8.1	9.83 ± 7.7	*12.25 ± 2.87
PRA	8.5 ± 3.5	*10.33 ± 2.08	*10.0 ± 3.61	13.5 ± 4.8

Tabelle 6b:

Hämodynamische Parameter der Gruppe II (Kontrollgruppe) nach 30-minütigem LV-LA-Kurzschluß. Die aufgezzeichneten Werte sind Mittelwerte ± SEM von Messungen an 5 Hunden.

Index * = statistisch signifikante Änderung gegenüber dem Kontrollwert.

<u>Zeit</u>	<u>Kontrolle</u>	<u>1 min</u>	<u>10 min</u>	<u>20 min</u>	<u>30 min</u>
EDL1	10.0 ± 0	*10.69 ±	*10.75 ±	*11.2 ±	*10.8 ±
ESL1	8.96 ± 0.37	9.16 ±	9.35 ±	9.7 ±	9.06 ±
ΔL1	1.02 ± 0.36	1.53 ±	1.4 ±	1.85 ±	1.7 ±
dl/at1	0.52 ± 0.28	0.77 ±	0.67 ±	0.77 ±	0.73 ±
%ΔL1	10.28 ± 3.67	15.3 ±	14.04 ±	20.46 ±	21.0 ±
			5.38	12.1	14.16

Tabelle 7a: Regionale Myokardfunktion des Wandlerpaares 1 im Subendokard des linken Ventrikels, parallel zur großen Herzachse.

Die errechneten Zahlen sind Mittelwerte ± SEM von 5 Tieren der Gruppe II (Kontrollgruppe) während 30-minütigem LV-LA-Kurzschluß. Die Zahlen sind auf die Ausgangslänge EDL 10 mm bezogen.

Index * = statistisch signifikante Änderung gegenüber dem Kontrollwert.

<u>Zeit</u>	<u>1 min</u>	<u>10 min</u>	<u>20 min</u>	<u>25 min</u>
EDL1	*10.73 $\pm$ 0.58	*10.72 $\pm$ 0.84	*11.49 $\pm$ 0.8	10.42 $\pm$ 0.87
ESL1	8.99 $\pm$ 0.65	9.06 $\pm$ 0.67	9.3 $\pm$ 0.58	9.65 $\pm$ 0.08
Δ L1	1.75 $\pm$ 1.0	1.66 $\pm$ 0.99	1.69 $\pm$ 0.94	1.09 $\pm$ 0.74
dl/dt1	0.55 $\pm$ 0.14	0.56 $\pm$ 0.18	0.59 $\pm$ 0.25	0.48 $\pm$ 0.31
% Δ L1	20.4 $\pm$ 15.5	19.34 $\pm$ 15.18	19.51 $\pm$ 13.8	10.9 $\pm$ 7.44

Tabelle 7b: Regionale Myokardfunktion des Wandlerpaares 1 im Subendokard des linken Ventrikels, parallel zur großen Herzachse.

Die errechneten Zahlen sind Mittelwerte $\pm$ SEM der Gruppe II ($n = 5$) nach 30-minütigem LV-LA-Kurzschluß. Die Zahlen sind auf die Ausgangslänge EDL 10 mm bezogen.

Index * = statistisch signifikante Änderung gegenüber dem Kontrollwert.

<u>Zeit</u>	<u>Kontrolle</u>	<u>1 min</u>	<u>10 min</u>	<u>20 min</u>	<u>30 min</u>
EDL2	10.0 ± 0	*10.75 ± 0.61	*11.26 ± 1.04	*11.67 ± 1.19	*11.39 ± 0.73
ESL2	8.6 ± 0.48	8.77 ± 0.64	8.91 ± 0.77	8.99 ± 1.27	8.56 ± 0.83
ΔL2	1.31 ± 0.46	*1.97 ± 0.53	2.34 ± 1.45	2.65 ± 1.57	2.63 ± 1.46
dl/dt2	0.64 ± 0.23	0.93 ± 0.19	1.07 ± 0.64	1.11 ± 0.78	1.15 ± 0.52
%ΔL2	10.71 ± 6.67	*19.72 ± 5.3	23.4 ± 14.5	*25.77 ± 14.73	*27.09 ± 12.31

Tabelle 8a: Regionale Myokardfunktion des Wandlerpaares 2 parallel der kleinen Herzachse, subendokardial im linken Ventrikel.

Die eingetragenen Zahlen stellen auf 10 mm Vergleichslänge bezogene Mittelwerte ± SEM aus Messungen an 5 Kontrolltieren dar, (Gruppe II, Kontrollgruppe) während 30-minütigem IV-IA-Kurzschluß.

Index * = statistisch signifikante Änderung gegenüber dem Kontrollwert.

<u>Zeit</u>	<u>1 min</u>	<u>10 min</u>	<u>20 min</u>	<u>25 min</u>	
EDL2	*10.79 ±	0.56	10.59 ±	1.28	
ESL2	8.36 ±	0.75	8.33 ±	0.66	
Δ L2	2.43 ±	1.22	2.26 ±	1.62	
dl/dt2	0.8 ±	0.2	0.75 ±	0.25	
%ΔL2	*22.7 ±	9.16	20.75 ±	12.7	
			*25.69 ±	13.11	
				*10.81 ±	0.6
				9.26 ±	0.98
				1.57 ±	0.65
				0.69 ±	0.22
				15.66 ±	6.52

Tabelle 8b:

Regionale Myokardfunktion des Wandlerpaares 2 parallel der kleinen Herzachse, subendokardial im linken Ventrikel.

Die eingetragenen Zahlen stellen auf 10 mm Vergleichslänge bezogene Mittelwerte ± SEM aus Messungen an 5 Kontrolltieren dar, (Gruppe II, Kontrollgruppe) nach 30-minütigem LV-LA-Kurzschluß.

Index * = statistisch signifikante Änderung gegenüber dem Kontrollwert.

<u>Zeit</u>	<u>Kontrolle</u>	<u>1 min</u>	<u>10 min</u>	<u>20 min</u>	<u>30 min</u>
EDL3	10.0 ± 0	10.22 ± 0.35	9.98 ± 0.86	10.01 ± 0.75	10.05 ± 0.61
ESL3	8.64 ± 0.52	9.0 ± 0.42	8.55 ± 0.94	8.6 ± 1.31	8.27 ± 0.9
ΔI_3	1.35 ± 0.54	1.16 ± 0.55	1.23 ± 0.9	1.56 ± 0.9	1.78 ± 1.0
dl/dt3	0.64 ± 0.24	0.71 ± 0.27	0.73 ± 0.34	0.65 ± 0.34	0.86 ± 0.48
% ΔI_3	13.45 ± 5.43	11.61 ± 5.49	12.32 ± 8.99	15.54 ± 9.51	17.84 ± 10.18

Tabelle 9a: Regionale Myokardfunktion, Wandlerpaar 3, parallel große Herzachse des rechten Ventrikels subendokardial.

Die eingetragenen Zahlen stellen auf 10 mm Vergleichslänge bezogene Mittelwerte + SEM dar (n = 5) während 30-minütigem LV-LA-Kurzschluß, Gruppe II.

Index * = statistisch signifikante Änderung gegenüber dem Kontrollwert.

<u>Zeit</u>	<u>1 min</u>	<u>10 min</u>	<u>20 min</u>	<u>25 min</u>
EDL3	*10.37 ± 0.35	*10.82 ± 0.67	*10.71 ± 0.49	10.53 ± 0.69
ESL3	7.77 ± 0.35	8.82 ± 1.25	8.16 ± 0.54	8.91 ± 0.84
ΔL3	*2.6 ± 0.43	2.03 ± 0.64	*2.54 ± 0.29	*1.63 ± 1.23
dl/dt3	1.07 ± 0.55	0.96 ± 0.51	1.23 ± 0.3	0.88 ± 0.63
%ΔL3	*26.07 ± 4.33	19.07 ± 8.41	*25.39 ± 2.94	16.24 ± 12.2

Tabelle 9b: Regionale Myokardfunktion, Wandlerpaar 3, parallel große Herzachse des rechten Ventrikels subendokardial.

Die eingetragenen Zahlen stellen auf 10 mm Vergleichslänge bezogene Mittelwerte ± SEM dar (n = 5) nach 30-minütigem IV-LA-Kurzschluß, Gruppe II.

Index * = statistisch signifikante Änderung gegenüber dem Kontrollwert.

<u>Zeit</u>	<u>Kontrolle</u>	<u>1 min</u>	<u>10 min</u>	<u>20 min</u>	<u>30 min</u>
EDL4	10.0 $\pm$ 0	10.24 $\pm$ 0.58	10.11 $\pm$ 0.28	10.43 $\pm$ 0.59	10.83 $\pm$ 1.43
ESL4	9.32 $\pm$ 0.22	9.57 $\pm$ 0.38	9.35 $\pm$ 0.31	9.53 $\pm$ 0.33	10.36 $\pm$ 1.28
Δ L4	0.68 $\pm$ 0.21	0.66 $\pm$ 0.32	0.76 $\pm$ 0.34	0.89 $\pm$ 0.42	0.8 $\pm$ 0.36
dL/dt4	0.32 $\pm$ 0.12	0.35 $\pm$ 0.13	0.27 $\pm$ 0.59	0.41 $\pm$ 0.22	0.38 $\pm$ 0.16
% Δ L4	6.76 $\pm$ 2.1	6.61 $\pm$ 3.21	13.7 $\pm$ 13.77	8.13 $\pm$ 3.7	7.21 $\pm$ 2.5

Tabelle 10a: Regionale Myokardfunktion, Wandlerpaar 4, parallel kleine Herzachse des rechten Ventrikels subendokardial.

Die eingetragenen Zahlen stellen auf 10 mm Vergleichslänge bezogene Mittelwerte $\pm$ SEM (n = 5) während 30-minütigem LV-LA-Kurzschluß dar; Kontrollgruppe (Gruppe II).

Index * = statistisch signifikante Änderung gegenüber dem Kontrollwert.

<u>Zeit</u>	<u>1 min</u>	<u>10 min</u>	<u>20 min</u>	<u>25 min</u>
EDL4	*11.81 $\pm$	*11.68 $\pm$	*12.01 $\pm$	*11.15 $\pm$
ESI4	*10.96 $\pm$	*10.93 $\pm$	*10.93 $\pm$	10.46 $\pm$
$\Delta L4$	0.84 $\pm$	0.74 $\pm$	1.08 $\pm$	0.7 $\pm$
dL/dt4	0.17 $\pm$	0.27 $\pm$	0.47 $\pm$	0.38 $\pm$
% $\Delta L4$	6.87 $\pm$	5.9 $\pm$	8.79 $\pm$	7.01 $\pm$
				1.73
				1.6
				0.29
				0.12
				2.89

Tabelle 10b:

Regionale Myokardfunktion, Wandlerpaar 4, parallel kleine Herzachse des rechten Ventrikels subendokardial.

Die eingetragenen Zahlen stellen auf EDL 10 mm Vergleichslänge bezogene Mittelwerte $\pm$ SEM (n = 5) nach 30-minütigem LV-LA-Kurzschluß dar; Kontrollgruppe (Gruppe II).

Index * = statistisch signifikante Änderung gegenüber dem Kontrollwert.

<u>Zeit</u>	<u>Kontrollwert</u>	<u>30 min</u>
F	93.66 $\pm$ 20.3	93.8 $\pm$ 21.3
PAOs	124.16 $\pm$ 41.6	107.5 $\pm$ 34.6
m	106.66 $\pm$ 38.4	93.66 $\pm$ 31.8
d	92.5 $\pm$ 36.4	83.83 $\pm$ 32.1
PLAa	12.83 $\pm$ 3.25	14.58 $\pm$ 6.08
m	12.16 $\pm$ 4.05	14.75 $\pm$ 6.19
v	14.66 $\pm$ 4.77	17.66 $\pm$ 7.05
PLVs	106.66 $\pm$ 18.34	100.83 $\pm$ 24.16
LVEDP	5.08 $\pm$ 3.72	8.7 $\pm$ 6.05
PPAs	23.5 $\pm$ 2.96	22.11 $\pm$ 5.53
d	12.16 $\pm$ 2.84	12.0 $\pm$ 3.14
PRVs	27.05 $\pm$ 8.94	28.16 $\pm$ 5.08
RVEDP	4.0 $\pm$ 3.8	6.0 $\pm$ 2.8
PRA	4.33 $\pm$ 0.81	3.16 $\pm$ 0.4

Tabelle 11a: Hämodynamische Parameter der Gruppe III (Dobutamin) vor und nach 30 Minuten LV-LA-Shunt. Die aufgezichneten Werte sind Mittelwerte $\pm$ SEM von Messungen an 6 Hunden.

<u>Zeit</u>	<u>5 min</u>	<u>20 min</u>	<u>30 min</u>	<u>35 min</u>	<u>55 min</u>
	(Dob.)	(Dob. ab)			
F	100.66 ± 25.8	105.5 ± 22.4	98.8 ± 20.4	100.8 ± 20.9	112.8 ± 22.6
PAOs	119.16 ± 36.11	120.0 ± 27.01	115.0 ± 24.69	112.5 ± 31.42	129.16 ± 38.0
m	96.40 ± 29.49	106.58 ± 27.53	99.58 ± 21.93	95.0 ± 28.63	98.33 ± 37.9
d	92.5 ± 32.36	92.5 ± 24.84	89.16 ± 23.54	85.83 ± 28.88	88.83 ± 38.0
PLAa	14.33 ± 6.55	14.0 ± 5.45	13.25 ± 4.7	14.68 ± 5.27	16.41 ± 5.96
m	15.33 ± 7.92	13.66 ± 6.41	12.91 ± 4.7	14.58 ± 5.22	15.33 ± 6.66
v	13.4 ± 3.04	14.83 ± 4.92	15.16 ± 5.85	17.08 ± 6.02	18.17 ± 6.96
PLVs	112.5 ± 24.03	124.16 ± 34.84	107.5 ± 10.83	99.16 ± 19.85	114.16 ± 36.66
LVEDP	7.7 ± 4.6	8.75 ± 5.37	8.1 ± 10.32	18.0 ± 2.7	20.2 ± 3.03
PPAs	23.08 ± 5.43	23.33 ± 3.01	21.16 ± 7.41	22.41 ± 5.69	24.83 ± 4.9
d	11.16 ± 5.03	9.91 ± 2.53	11.0 ± 2.77	10.83 ± 2.04	10.83 ± 2.25
PRVs	32.41 ± 9.28	32.5 ± 6.87	26.83 ± 5.7	27.91 ± 4.68	32.33 ± 4.92
RVEDP	7.17 ± 3.72	7.6 ± 4.03	6.0 ± 4.56	6.75 ± 5.68	7.58 ± 5.85
PRA	4.5 ± 0.7	4.4 ± 0.65	5.37 ± 2.49	5.07 ± 2.19	4.83 ± 0.76

Tabelle 11b:

Hämodynamische Parameter der Gruppe III nach 30-minütigem IV-LA-Kurzschluss.
 Die aufgezeichneten Werte sind Mittelwerte ± SEM von Messungen an 6 Hunden.
 Die Dobutamin-Infusion beginnt nach Beseitigung des Kurzschlusses und wird nach 25 Minuten beendet.

<u>Zeit</u>	<u>Kontrollwert</u>	<u>30 min</u>
EDL1	10.0 $\pm$ 0	10.16 $\pm$ 0.38
ESL1	8.89 $\pm$ 0.41	8.76 $\pm$ 0.44
$\Delta L1$	1.11 $\pm$ 0.41	1.38 $\pm$ 0.57
dl/dt1	0.35 $\pm$ 0.14	0.47 $\pm$ 0.22
% $\Delta L1$	11.17 $\pm$ 4.13	13.81 $\pm$ 5.68

Tabelle 12a: Regionale Myokardfunktion des Wandlerpaares 1 im Subendokard des linken Ventrikels, parallel zur großen Herzachse.
 Die errechneten Zahlen sind Mittelwerte $\pm$ SEM von 6 Tieren der Gruppe III (Dobutamin) vor und nach 30 Minuten IV-IA-Kurzschluß. Die Zahlen sind auf die Ausgangslänge EDL 10 mm bezogen.

<u>Zeit</u>	<u>5 min</u> (Dob.)	<u>20 min</u> (Dob. ab)	<u>30 min</u>	<u>35 min</u>	<u>55 min</u>	
EDL1	10.14 $\pm$	0.79	9.63 $\pm$ 0.35	9.74 $\pm$ 0.6	10.03 $\pm$ 0.33	10.24 $\pm$ 0.72
ESL1	8.7 $\pm$	0.43	8.65 $\pm$ 0.3	8.72 $\pm$ 0.41	8.72 $\pm$ 0.5	8.88 $\pm$ 0.89
$\Delta L1$	1.16 $\pm$	0.37	0.98 $\pm$ 0.25	1.02 $\pm$ 0.69	1.3 $\pm$ 0.63	1.32 $\pm$ 0.7
dI/dt1	0.45 $\pm$	0.22	0.37 $\pm$ 0.17	0.34 $\pm$ 0.27	0.48 $\pm$ 0.26	0.47 $\pm$ 0.25
% $\Delta L1$	11.67 $\pm$	3.79	10.09 $\pm$ 2.98	10.14 $\pm$	13.01 $\pm$ 6.35	13.23 $\pm$ 7.06

Tabelle 12b : Regionale Myokardfunktion des Wandlerpaares 1 im Subendokard des linken Ventrikels, parallel zur großen Herzachse.
 Mittelwerte $\pm$ SEM von 6 Tieren der Gruppe III nach 30 Minuten IV-IA-Shunt.
 Die Zahlen sind auf die Ausgangslänge EDL 10 mm bezogen.
 Die Dobutamin-Infusion beginnt nach Beseitigung des Kurzschlusses und wird nach 25 Minuten beendet.

<u>Zeit</u>	<u>Kontrollwert</u>	<u>30 min</u>
EDL2	10.0 ± 0	*10.52 ± 0.7
ESL2	9.05 ± 0.15	9.07 ± 0.31
ΔL2	0.94 ± 0.15	1.49 ± 0.65
dl/at2	0.29 ± 0.08	0.48 ± 0.19
% ΔL2	9.52 ± 1.42	14.42 ± 5.79

Tabelle 13a:

Regionale Myokardfunktion des Wandlerpaares 2 parallel der kleinen Herzachse, subendokardial im linken Ventrikel.

Die errechneten Zahlen sind Mittelwerte ± SEM von 6 Tieren der Gruppe III vor und nach 30 Minuten LV-LA-Shunt. Die Zahlen sind auf die Ausgangslänge

EDL 10 mm bezogen.

Index * = statistisch signifikante Änderung gegenüber dem Kontrollwert.

<u>Zeit</u>	<u>5 min</u> (Dob.)	<u>20 min</u> (Dob. ab)	<u>30 min</u>	<u>35 min</u>	<u>55 min</u>
EDL2	10.35 ± 0.69	10.08 ± 0.67	9.95 ± 0.54	10.14 ± 0.53	10.09 ± 0.45
ESL2	9.15 ± 0.33	8.93 ± 0.29	9.02 ± 0.38	9.03 ± 0.38	8.87 ± 0.3
Δ I2	1.19 ± 0.45	1.12 ± 0.42	0.93 ± 0.4	1.1 ± 0.37	1.21 ± 0.31
dL/dt2	0.46 ± 0.26	0.42 ± 0.2	0.31 ± 0.16	0.4 ± 0.19	0.48 ± 0.21
% Δ I2	11.94 ± 4.6	11.19 ± 4.28	9.3 ± 4.06	11.09 ± 3.73	12.19 ± 3.22

Tabelle 13b:

Regionale Myokardfunktion, Paar 2, subendokardial im linken Ventrikel, parallel zur kleinen Herzachse.
 Mittelwerte ± SEM von 6 Tieren der Gruppe III nach 30 Minuten LV-LA-Shunt.
 Die Zahlen sind auf die Ausgangslänge EDL 10 mm relativiert.
 Die Dobutamin-Infusion beginnt nach Beseitigung des Kurzschlusses, Dauer 25 Minuten.

<u>Zeit</u>	<u>Kontrollwert</u>	<u>30 min</u>
EDL3	10.0 $\pm$ 0	10.48 $\pm$ 0.69
ESL3	8.63 $\pm$ 0.31	9.28 $\pm$ 0.96
$\Delta L3$	1.37 $\pm$ 1.44	1.27 $\pm$ 0.56
$\Delta L/\Delta t3$	0.16 $\pm$ 0.43	0.43 $\pm$ 0.25
% $\Delta L3$	13.19 $\pm$ 3.04	12.01 $\pm$ 4.0

Tabelle 14a: Regionale Myokardfunktion des Wandlerpaares 3 parallel zur großen Herzachse, subendokardial im rechten Ventrikel.
 Die eingetragenen Zahlen stellen auf 10 mm Vergleichslänge bezogene Mittelwerte $\pm$ SEM aus Messungen an 6 Hunden dar, vor und nach 30 Minuten LV-LA-Shunt.

<u>Zeit</u>	<u>5 min</u> (Dob.)	<u>20 min</u> (Dob. ab)	<u>30 min</u>	<u>35 min</u>	<u>55 min</u>					
EDL3	10.36 ±	0.69	10.26 ±	0.9	10.13 ±	0.69	10.23 ±	0.66	10.4 ±	0.75
ESL3	9.07 ±	1.08	8.73 ±	0.75	9.04 ±	0.91	8.93 ±	0.82	9.06 ±	0.83
Δ L3	1.28 ±	0.65	1.49 ±	0.57	1.25 ±	0.36	1.29 ±	0.44	1.34 ±	0.43
dL/dt3	0.51 ±	0.34	0.51 ±	0.14	0.42 ±	0.13	0.48 ±	0.24	0.5 ±	0.23
% Δ L3	12.82 ±	6.55	12.91 ±	4.54	10.83 ±	5.18	12.99 ±	4.5	13.16 ±	4.31

Tabelle 14b: Regionale Myokardfunktion, Wandlerpaar 3, subendokardial im rechten Ventrikel, parallel zur großen Herzachse.
 Mittelwerte ± SEM von 6 Tieren der Gruppe III nach 30 Minuten LV-LA-Shunt, auf die Ausgangslänge EDL 10 mm relativiert.
 Die Dobutamin-Infusion beginnt nach Beseitigung des Kurzschlusses, Dauer 25 Minuten.

<u>Zeit</u>	<u>Kontrollwert</u>	<u>30 min</u>
EDL4	10.0 ± 0	10.03 ± 0.49
ESI4	8.51 ± 0.02	8.85 ± 0.58
Δ I4	1.48 ± 0.61	1.26 ± 0.42
dI/dt4	0.48 ± 0.22	0.42 ± 0.18
% Δ I4	13.7 ± 6.84	11.94 ± 4.58

Tabelle 15a: Regionale Myokardfunktion, Wandlerpaar 4, parallel kleine Herzachse des rechten Ventrikels subendokardial.
Die eingetragenen Zahlen stellen auf 10 mm Vergleichslänge bezogene Mittelwerte dar ± SEM (n = 6), vor und nach 30 Minuten IV-LA-Shunt, Gruppe III.

<u>Zeit</u>	<u>5 min</u> (Dob.)	<u>20 min</u> (Dob. ab)	<u>30 min</u>	<u>35 min</u>	<u>55 min</u>
EDL4	9.98 ±	9.84 ±	9.85 ±	10.1 ±	10.18 ±
ESL4	8.68 ±	8.71 ±	8.73 ±	8.86 ±	8.7 ±
L4	1.29 ±	1.13 ±	1.14 ±	1.24 ±	1.48 ±
dL/at4	0.47 ±	0.38 ±	0.39 ±	0.44 ±	0.5 ±
% L4	13.0 ±	11.32 ±	11.48 ±	12.29 ±	17.49 ±
					5.35

Tabelle 15b:

Regionale Myokardfunktion, Wandlerpaar 4, parallel der kleinen Herzachse, subendokardial im rechten Ventrikel.

Die eingetragenen Zahlen sind auf 10 mm Vergleichslänge bezogene Mittelwerte ± SEM aus Messungen an 6 Hunden (Gruppe III) nach 30-minütigem LV-LA-Kurzschluß. Beginn der Dobutamin-Infusion nach Beseitigung des Shunts, Dauer 25 Minuten.

- 1) ANDY J.J., C.L.CURRY, N.ALI, P.P.MEHROTRA
 Cardiovascular effects of dobutamine in severe
 congestive heart failure.
 Amer. Heart. J. 9 4/2, 175, 1977

- 2) APPELBAUM A., N.T.KOUCHOUKOS, E.H. BLACKSTONE,
 J.W.KIRKLIN
 Early Risks of Open Heart Surgery for Mitral
 Valve Disease.
 The American Journal of Cardiology 37/2, 201,
 1976

- 3) BARDOS P., K.SCHMIDT-THOME, G.BRAND, B.J.MESSMER
 Die Wirkungen verschiedener Katecholamine in
 der postoperativen Phase. Eine vergleichende
 Studie.
 Internationales Dobutamin-Symposium
 München 19./20.3.79

- 4) BARNHORST D.A., H.A.OXMAN, D.C.CONNOLLY, J.R.PLUTH,
 G.K.DANIELSON, R.B.WALLACE, D.C. McGOON
 Isolated Replacement of the Mitral Valve with
 the Starr-Edwards Prosthesis.
 An Eleven-Year-Review.
 The Journal of Thoracic. and Cardiovasc. Surgery
 71/2, 230-236, 1976

- 5) BERKOWITH C., L.McKEEVER, R.P.CRAIE, W. R.
 JAKOBS, H.S.LOEB, R.N.GUNNAR
 Comparative responses to Dobutamine and Nitroprusside
 in patients with chronic low output cardiac failure.
 Circulation, 56/6 918, 1977

- 6) BEREGOVICH J., Chr.BIANCHI, R.ANGELO, R.DIAZ,
S.RUBLER
Hemodynamic effects of a new inotropic agent in
chronic heart failure.
British Heart J., 37,629, 1975

- 7) BJÖRK V. O.
Seven years experience with the Björk-Shiley tilting
disk valve in the mitral position.
7 th Europ. Congr. Cardiol., Amsterdam 20.-25.6.1976;
Book I, p. 90 u. 211

- 8) BOLOOKI H., G.KAISER
Significance of Cardiac Function in Surgical
Management of Patients with Valvular Heart Disease.
The American Journal of Cardiology 37, 319.
Febr. 1976

- 9) BONCHEK L.J.
Indikations for surgery of the mitral valve.
Amer.J.cardiol. 46, 155, 1980

- 10) BORGENTHAGEN D.M., J.R. SERUR, R.GORLIN, D.ADAMS,
E.H.SONNENBLICK
The Effects of Left Ventricular Load and
Contractility on Mitral Regurgitant Orifice
Size and Flow in the Dog.
Circulation 56, 106 , 1977

- 11) BRAUNWALD E., G.H.WELCH jr., S.J.SARNOFF
Hemodynamic Effects of Quantitatively Varied
Experimental Mitral Regurgitation.
Circulation Research V, 539, September 1957

- 12) BRAUNWALD E.
Mitral Regurgitation
Physiologic, Clinical and Surgical Considerations.
The New England Journal of Medicine 281/8,
425, 1969
- 13) BRAUNWALD E., J.ROSS, E.H.SONNENBLICK
Mechanism of contraction of the normal and
failing heart.
Little Brown and Company Boston p. 97 ff, 1975
- 14) BRAUNWALD E., E.H.SONNENBLICK, J.jr.ROSS
Contraction of the normal heart.
in: BRAUNWALD E.
Heart disease
A textbook of cardiovascular disease.
W.B. Saunders Company, Philadelphia, London,
Toronto, p. 431 ff, 1980
- 15) BUGGE-ASPERHEIM B., S.LERAAND, F.KIIL
Local Dimensional Changes of the Myocardium
Measured by Ultrasonic Technique.
Scand.J.clin.Lab.Invest. 24, 361, 1969
- 16) BUGGE-ASPERHEIM B., F.KIIL
Preload, Contractility and Afterload as
Determinants of Stroke Volume During Elevation
of Aortic Blood Pressure in Dogs.
Cardiovasc. Res. 7, 528, 1973
- 17) CARRASCO H., W.H.BARRY, D.C.HARRISON
Evaluation of Myocardial Contractility Indices
in Acute Experimental Mitral Regurgitation.
Proceedings of the Society for Experimental
Biology and Medicine 147, 43, 1974

- 18) CRITERIA COMMITTEE OF THE NEW YORK HEART ASSOCIATION
Nomenclature and Criteria for Diagnosis of
diseases of the Heart and Great vessels.
Boston, Little, Brown, 7 ed., p. 286, 1973
- 19) DELIUS W., A.WIRTZFELD, H.SEBENING, S.P.MATHES
Hämodynamische Wirkung von Dobutamin bei Patienten
mit Herzinsuffizienz.
Dtsch.Med. Wschrft 48, 1747, 1976
- 20) ECKBERG D.L., J.H.GAULT, R.L.BOUCHARD,
J.S.KARLINER, J.Jr.ROSS
Mechanics of Left Ventricular Contraction in
Chronic Severe Mitral Regurgitation.
Circulation 47, 1252, Juni 1973
- 21) ECKEL L., A.GHASSEMI, P.SATTER
Ein Vergleich der hämodynamischen Wirkungen von
Orciprenalin, Dobutamin und Etilefin in der
Therapie des Low-Output-Syndroms nach offener
Herzchirurgie.
Internationales Dobutamin-Symposium München,
19.20.3. 1979 (Abstr.)
- 22) FISHMAN N.H., L.H.EDMUNDS, J.C.HUTCHINSON
B.B.ROE
Five-Year Experience with the Smeloff-Cutter
Mitral Prosthesis.
J.thorac.cardiovasc.Surg. 62/3, 345, 1971

- 23) FOWLER N.O., J.M.VAN DER BEL-KAHN
 Indications for Surgical Replacement of the
 Mitral Valve
 With Particular Reference to Common and Uncommon
 Causes of Mitral Regurgitation.
 Am.J.Cardiolog. 44, 148.
- 24) FOWLER N.O., J.VAN DER BEL-KAHN
 Operations on the mitral valve: A time for
 weighing the issues.
 Am.J.Cardiolog. 46, 159, 1980
- 25a) FRANK O.
 Zur Dynamik des Herzmuskels.
 Z.Biol. 32, 370, 1895
- 25b) STARLING E.H.
 The Arrie and Gale lectures on some points in
 the pathology of heart disease. Lecture I. The
 compensating mechanism of the heart.
 Lancet 1, 569, 1897
- 26) FRANKE N., K.VAN ACKERN, K.PETER, B.REICHART,
 P.SCHMUCKER
 Therapie des low output Syndroms nach herz-
 chirurgischen Eingriffen. Kombination von Nitro-
 glycerin und Dobutamin - eine Möglichkeit.
 Internationales Dobutamin Symposium, Abst. 20,
 München 1979
- 27) FRANKLIN D., W.S.KEMPER, T.PATRICK, D.Mc KOWN
 Technique for Continous Measurement of Regional
 Myocardial Segment Dimensions in Chronic Animal
 Preparations (Abstr.).
 Fed.Proc. 32, 343, 1973

- 28) FREY R., W.HÜGLIN, O.MAYRHOFER
Lehrbuch für Anaesthesiologie.
Springer Verlag Berlin/Heidelberg 1955
- 29) GALANT S.P., L.DURISETI, S.UNDERWOOD, P.A.INSELL
Decreased -adrenergic receptors on polymorpho-
nuclear leucocytes after adrenergic therapy.
N.Engl.J.Med. 299, 933 , 1978
- 30) GATTIKER R., W.DIMAI, E.SCHMID
Kreislaufuntersuchungen mit Dobutamin und
Dopamin nach offener Herzchirurgie.
Internationales Dobutamin-Symposium München
19./20.3.1979
- 31) GLANTZ S.A., W.W.PARMLEY
Factors wich effect the diastolic pressure-
volume curve.
Brief reviews from Circulation Research 64, 1,
1979
- 32) GOLDBERG L.J., Y.Y.HSIEH, L.RESNEKOV
Newer Catecholamines for treatment of heart
failure and shock: an update on Dopamine and
a first look as Dobutamin.
Prog. Cardiovasc.Diseases XIX, 4, 327, 1977
- 33) GOPPEL L., K.L.FROER, L.GOEDEL-MEINEN, A.REDL,
RUDOLPH W.
Prothetischer Mitralklappenersatz.
Früh- und Spätletalität, Todesursachen,
Komplikationen, klinische Schweregrade und
Überlebensrate.
Herz 1/2, 205 , 1976

- 34) HAGL S., H.MEISNER, W.HEIMISCH, F.SEBENING
 Acute effects of Aortocoronary Bypass surgery on
 total and segmental Left ventricular Wall Motion
 A clinical study
 Ann. of thoracic surg. 26, 548, 1978
- 35) HAGL S., W.HEIMISCH, H.MEISNER, R.ERBEN,
 D.FRANKLIN, F.SEBENING
 Ultraschallverfahren zur direkten Erfassung
 der regionalen Myocardfunktion.
 Thoraxchirurgie 23, 291, 1975
- 36) HAGL S.
 Regionale Myocardfunktion bei normaler und
 eingeschränkter Koronarreserve: Experimen-
 telle und klinische Untersuchungen mit dem
 Ultraschall-Laufzeitverfahren.
 Habilitationsschrift München 1977
- 37) HAWTHORNE E.W.
 Instantaneous dimensional changes of the
 left ventricle in dogs.
 Circulation Res. 9, 110, 1961
- 38) HEIMISCH W., HAGL S., MEISNER H., FRANKLIN D.,
 KEMPER W.S.
 Aufzeichnung lokaler Myocardfunktionen nach dem
 Ultraschall-Laufzeit-Prinzip.
 Biomedizinische Technik 20 (Suppl.) 135, 1975

- 39) HESS W., BRÜCKNER J.B., SCHMIDT D., SCHWEICHAL E.,
TARNAW J.
Ein Vergleich der kardiovaskulären Wirkungen von
Dobutamin und Dopamin
Z. Kardiologie. 66, 537, 1977
- 40) HERBERT P., TINKER J.
Inotropic drugs in acute circulatory failure
Intensive Care Medicine 101, 6/2, 1980
- 41) HEWITT R.L., MEISTRELL M.L., DRAPANAS T.
Continuous Determination of Left Ventricular
Volume by Measurement of a Single External
Dimension
J.Appl.Physiol. 30/4, 569, 1971
- 42) HILL R.C., KLEINMANN L.H., CHITWOOD W.R.Jr.,
WECHSLER A.S.
Segmental Midwall Myocardial Dimensions in Man
Recorded by Sonomicrometry
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 76/2, 235, 1978
- 43) HINDS J.E., HAWTHORNE E.W.
Comparative Cardiac Dynamic Effects of Dobutamine
and Isoproterenol in conscious instrumented dogs.
Am.J.Cardiol. 36, 894, 1975
- 44) HOCHBERG M.S., DERKAC W.M., CONKLE D.M., McINTOSH C.L.,
EPSTEIN S.E., MORROW A.G.
Mitral Valve Replacement in Elderly Patients:
Encouraging Postoperative Clinical and Hemodynamic
Results.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 77/3, 422, 1979

- 45) HOLLOWAY G.A., FREDERICUSON E.L.
Dobutamine, a new -Agonist.
Anaesthesie and Analgesie 53, Nr. 4, 1974
- 46) HUGENHOLTZ P.G., R.W.BROWER, G.T.MEESTER, M.
VAN DEN BRAND, I.TIGGELAAR-DE WIDT, R.E.ELLISON
The pre- and postoperative Evaluation of the
Hemodynamik State in Patients with Mitral
Insufficiency.
In: Kalmanson D.
The Mitral Valve.
A Pluridisciplinary Approach.
Publishing Sciences Group, Acton, Mass. 385, 1976
- 47) HULTGREN H., H.HUBIS, N.SHUMWAY
Cardiac Function following Mitral Valve Re-
placement.
Am Heart J. 75/3, 302 1968
- 48) ISOM O.W., F.C.SPENCER, E.GLASSMAN, P.TEIKO,
A.D.BOYD, J.N.CUNNINGHAM, G.E.REED
Long-term results in 1375 patients undergoing
valve replacement with the Starr-Edwards cloth-
covered steel ball prosthesis.
Ann.Surg. 186, 310, 1977
- 49) KARP R.B., R.J.CYRUS, E.H.BLACKSTONE, J.W.KIRKLIN,
N.T.KOUCHOUKOS, A.D.PACIFICO
The Björk-Shiley Valve: Intermediate Term
follow up (Abstr.).
Circulation 59 and 60, Suppl. II, 221, 1979
- 50) KENNEDY J.W., J.J.DOCES, D.K.STEWART
Left Ventricular Function Before and Following
Surgical Treatment of Mitral Valve Disease.
Am.Heart J.97/5, 592, 1979

- 51) KERSTING F., F.FOLLATH, R.MOULDS, J.MUCKLOW,
R. Mc CLOY, J.SHEARES, C.DOLLERY
Vergleich von Dobutamin und Isoproterenol
kurz nach Herzklappenersatz.
In: H.JUST: Dobutamin
Anaesthesiology and intensive care medicin 118.
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
- 52) KETTLER D., U.BRAUN, L.A.COTT, H.W.HEISS,
I.HENSEL, J.MARTEL, K.PASCHEN, H.J.BRETSCHNEIDER
Kombination von Piritramid und N_2O - ein
neues Narkoseverfahren.
Teil I: Tierexperimentelle Untersuchungen.
Zeitschrift für Praktische Anästhesie und
Wiederbelebung 6/5, 229 , 1971
- 53) KIRKLIN J.W., A.D.PACIFICO
Surgery for Acquired Valvular Heart Disease.
Engl. Med. 288/4, 194 , 1973
- 54) KIRKLIN J.W., R.B.KARP
Surgical treatment of acquired valvular heart
disease.
In: HURST J.W., R.B.LOGUE, P.C.SCHANT,
K.N.WENGER
The Heart
Arteries and veins, 3.edit. 974, 1974
Mc Graw-HillBook Company, New York

55) KREUZER E.

Globale und regionale Dimensions- und Funktions-
änderungen des Myocards während und nach Mitral-
klappeninsuffizienz.

Experimentelle Untersuchungen mit dem Ultraschall-
Laufzeitverfahren

Habilitationsschrift, München, 1981

56) LEIER C.V., T.PAUL, P.HUSS, Ch.A.BUSH, P.R.LEWIS

Comparative systemic and regional hemodynamic
effects of dobutamine and dopamine in patients
with cardiomyopathic heart failure.

Circulation 58, 466, 1978

57) LIMBOURG P., H.JUST, F.KERSTING, K.F.LANG

Cardiovasculäre Effekte von Dobutamin.

Klin. Wchschr. 11, 551, 1978

58) LOEB H.S., M.KHAN, A.SAUDYE, R.P.GUNNAR

Acute hemodynamic effects of dobutamine and
Isoproterenol in patients with low cardiac
output failure.

Circulation Shock, 3, 1, 55, 1976

59) LOEB H.S., J.BREDAKIS, R.P.GUNNAR

Superiority of dobutamine and dopamine for
augmentation of cardiac output in patients
with chronic low output cardiac failure.

Circulation 55/2, 375, 1977

- 60) MACMANUS Q., G.GRUNKEMEIER, D THOMAS, L.E.LAMBERT,
A.STARR

The Starr-Edwards Model 6000 Valve.
A Fifteen-Year Follow-up of the First
Successful Mitral Prosthesis.
Circulation 56/4, 623, 1977

- 61) MALONEY J.V., N.COOPER, D.G.MULDER, G.D.BUCKBERG
Depressed Cardiac Performance After Mitral
Valve Replacement.

A Problem of Myocardial Preservation During
Operation.
Circulation 51,51, Suppl. I, I-3, I-8, Aug. 1975

- 62) McGOON D.C.

Valvular Replacement and Ventricular Function
(Editorial)
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 72/2, 326, 1976

- 63) PRASAD K., J.C.KHATTER, B.BHARADWAJ

Cardiovascular Function in Experimental
Chronic Mitral Insufficiency in Dogs.
Jap. Heart Journal 18/6, 823, 1977

- 64) RAHIMTOOLA S.H.

Early valve replacement for preservation of
ventricular function.
Am.J.Cardiol. 40, 472, 1977

- 65) RANKIN S., L.M.NICHOLAS, N.T.KOUCHOUKOS
Effects of Chronic Left Ventriculo-Atrial
Regurgitation on Left Ventricular Function
Before and After Elimination of Regurgitation
(Abstr.).
Circulation XLV and XLVI, Suppl. II, II-91,
Oct. 1972
- 66) RANKIN J.S., L.M.NICHOLAS, N.T.KOUCHOUKOS
Experimental Mitral Regurgitation:
Effects on Left Ventricular Function before
and after Elimination of Chronic Regurgitation
in the Dog.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 70/3, 478, 1975
- 67) RASTELLI G.C., J.W.KIRKLIN
Hemodynamic State Early after Prosthetic
Replacement of Mitral Valve.
Circulation 34, 448, 1966
- 68) RENARD M., R.BERNARD
Clinical and hemodynamic effects of Dobutamine
in acute myocardial infarction with left heart
failure.
J.Cardiovasc.Pharmakol. 2, 543, 1980
- 69) von RESTORFF W., E.BASSENGE
Effect of Dobutamine, a New Cardiosselective
Sympaheomimetic Drug, on myocardial Oxygen
Balance in Consious Dogs.
Arzneimittelforschung, Juni 1978
- 70) ROBERTS W.C., A.G.MORROW
Causes of early postoperative death following
cardiac valve replacement.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 54, 422, 1967

- 71) ROBIE N.W., D.O.NUTTER, C.MOODY, J.L.Mc NAY
In vivo analysis of adrenergic receptor
activity of Dobutamine.
Circulation Res. 34, 663, 1974
- 72) ROSS J.,Jr., H.Mc CULLAGH
Nature of enhanced performance of the dilated
left ventricle in the dog during chronic
volume overloading.
Circulation Res. 30, 549, 1972
- 73) ROSS J.,Jr.
Adaptations of the left ventricle to chronic
volume overload.
Circulation Res. Suppl. II,34, 35,II-64, 1974
- 74) ROSS J.,Jr.
Afterload mismatch and preload reserve:
A conceptual framework for the analysis of
ventricular function.
Progr. Cardiovasc.Dis. 18, 4, 255, 1976
- 75) RUSHMER R.F., D.L.FRANKLIN, R.M.ELLIS
Left Ventricular Dimensions Recorded by
Sonocardiometry.
Circulation Res. IV, 684, 688,1956
- 76) RUSHMER R.F.
Cardiovascular Dynamics.
W.B.Saunders Comp. Philadelphia, London,
Toronto, 4. edt. 1976

77) SAKAMOTO T., T.YAMADA

Hemodynamic effects of Dobutamine in patients
following open heart Surgery.
Circulation 55,525,1977

78) SALOMON N.W., E.B.STINSON, R.B.GRIEPP, N.E.SHUMAN

Patient related risk factors as predictors of
results following isolated mitral valve re-
placement.
Ann. Thorac. Surg. 24, 519, 1977

79) SANMARCO M. E., C.M.PHILIPPS, L.A.MARQUEZ,
C.HALL, J.C.DAVILA

Measurement of Cardiac Output by Thermal
Dilution.
Am. J. Cardiol. 28, 54, 1971

80) SASAYAMA S., ROSS J.Jr., D.FRANKLIN, C.M.BLOOR,
S.BISHOP, R.B.DILLEY

Adaptations of the Left Ventricle to Chronic
Pressure Overload.
Circulation Res. 38/3,172,1976

81) SASAYAMA S., M.TAKAHASHI, G.OSKADA, K.HIROSE,
H.HAMASHIMA, E.NISHIMURA, C.KAWAI

Dynamic Geometry of the Left Atrium and Left
Ventricle in Acute Mitral Regurgitation.
Circulation 60/1, 177 1979

- 82) SCHMIDT-HABELMANN P., W.P. KLÖVEKORN, S.U.PAEK
Herzklappenersatz mit der Björk-Shiley-
Scheibenprothese.
Herz 2/3, 245, 1977
- 83) SCHULER G., K.L.PETERSON, A.JOHNSON, G.FRANCIS,
G.DENNISH, J.UTLEY, P.O.DAILY, W.ASHBURN, J.Jr.ROSS
Temporal Response of Left Ventricular Per-
formance to Mitral Valve Surgery.
Circulation 59/6, 1281, 1979
- 84) SONNENBLICK E.H., D.M.BORKENHAGEN, J.SERUR,
D.ADAMS, R.GORLIN
The Dynamic Determinants of Experimental
Mitral Insufficiency.
The Influence of Left Ventricular Size, Shape,
and Contractility.
In: The Mitral Valve
A pluridisciplinary Approach
Kalmanson D., Publishing Sciences Group
Acton Mass. 369, 1976
- 85) SONNENBLICK E.H., W.H.FRISHMAN, T.H. LEJEMTEL
Drug Therapy; dobutamine; A new synthetic
cardioactive sympathetic amine.
N. Engl.J.Med. 300, 17, 1979
- 86) STEGALL H.F., M.B.KARDON, H.L.STONE, V.S.BISHOP
A Portable, Simple Sonomicrometer.
J.appl. Physiol. 23/2, 289, 1967

87) STRAUER B.E.

Contractile Responses to Morphine, Piritramide, Meperidine and Fentanyl: A Comparative Study of Effects on the Isolated Ventricular Myocardium.

Anesthesiology 37/3, 304, 1972

88) TERZAKI A K., D.V.COKKINOS, R.D.LEACHMAN,
J.B.MEADE, G.L.HALLMAN, D.A.COOLEY

Combined Mitral and Aortic Valve Disease.

Am.J.Cardiol. 25, 588, May 1970

89) THEROUX P., D.FRANKLIN, D.McKOWN, W.KEMPER,
J.Jr.ROSS

Local Myocardial Function during Acute Coronary Occlusion in the Conscious Dog (Abstr.).

AmJ.Cardiol. 33, 173, 1974

90) THEROUX P., D.FRANKLIN, J.Jr.ROSS, W.S.KEMPER

Regional Myocardial Function during Acute Coronary Artery occlusion and its Modification by Pharmacologic Agents in the Dog. Circulation Res. 35, 896, 1974

91) THEROUX P., J.Jr.ROSS, D.FRANKLIN, W.S.KEMPER,
S.SASAYAMA

Regional Myocardial Function in the Conscious Dog During Acute Coronary Occlusion and Responses to Morphine, Propranolol, Nitroglycerin and Lidocaine.

Circulation 53/2, 302, 1976

- 92) THEROUX P., J.Jr.ROSS, D.FRANKLIN, W.S.KEMPER,
S.SASAYAMA
Coronary Arterial Reperfusion. III. Early and
Late Effects on Regional Myocardial Function
and Dimensions in Conscious Dogs.
Am.J.Cardiol. 38, 599, 1976
- 93) THEROUX P., J.Jr.ROSS, D.FRANKLIN, J.W.COVELL,
C.M.BLOOR, S.SASAYAMA
Regional Myocardial Function and Dimensions
Early and Late after Myocardial Infarction
in the Unanesthetized Dog.
Circulation Res. 40/2, 158, 1977
- 94) TUTTLE R., J.MILLS
Development of a new Catecholamine to selecti-
vely increase Cardiac performance.
Circulation Res. 36, 185, 1975
- 95) TUTTLE R.R.
 β_1 -Selectivity of Dobutamine and its Potential
for cardiovascular therapy.
In: JUST H.: Dobutamin, eine neue sympatho-
mimetische Substanz.
Anaesthesiology and Intensive Care Medicine 118,
61, 1978
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
- 96) TUTTLE R.R.
Chemistry and pharmacology of Dobutamine.
In: JUST H.: Dobutamine,
Anaesthesiology and Intensive Care Medicine 118,
3, 1978
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York

- 97) TYERS G.F.O., E.H.WILLIAMS, W.S.PIERCE,
J.A.WALDHAUSEN
Present Status of Cardiac Valve Replacement.
In: RAVITCH M.M.
Current Problems in Surgery XIV/10, 1977
Year Book Medical Publishers, Inc.
Chicago, London
- 98) URSCHEL C.W., J.W.COVELL, E.H.SONNENBLICK,
J.Jr.ROSS, E.BRAUNWALD
Myocardial Mechanics in Aortic and Mitral
Valvular Regurgitation: the Concept of
Instantaneous Impedance as a Determinant of
the Performance of the Intact Heart.
J.Clin.Invest. 47, 867, 1968
- 99) URSCHEL C.W., J.W.COVELL, T.P.GRAHAM, R.L.CLANCY,
J.Jr.ROSS, E.H.SONNENBLICK, E.BRAUNWALD
Effects of Acute Valvular Regurgitation on
the Oxygen Consumption of the Canine Heart.
Circulation Res. 23, 33, July 1968
- 100) VATNER St.F., R.J.McRITCHIE, E.BRAUNWALD
Effects of Dobutamine on left ventricular
performance, coronary Dynamics and Distribution
of cardiac output in conscious dogs.
J.Clin.Invest. 53, 1265, 1974
- 101) VOKONAS P.S., R.GORLIN, P.F.COHN, M.V.HERMAN,
E.H.SONNENBLICK
Dynamic Geometry of the Left Ventricle in
Mitral Regurgitation.
Circulation 48, 786, 1973

- 102) WAGGONER A.D., A.G.KUMPURIS, A.A.SHAH, J.G.NELSON,
R.R.MILLER, M.A.QUINONES

Determinants of Post Operative Regression of
Left Ventricular Dilatation in Chronic Mitral
Regurgitation (Abstr.).

Circulation 59 and 60 Suppl. II, II-38, Oct. 1979

- 103) WHITNEY R.J.

Measurement of volume change in human limbs.

J.Physiol. 12, 1, 1952

- 104) WIRTZFELD A., G.KLEIN, W.DELIUS, CH.HIMMLER,
E.VOLGER, J.DAVIDSON

Dopamin and Dobutamin in der Behandlung der
schweren Herzinsuffizienz.

DMW 48, 1915, 1978

- 105) WUKASCH D.C., F.M.SANDIFORD, G.J.REUL,
G.L.HALLMAN, D.A.COOLEY

Complications of cloth-covered Prosthetic
Valves: Results with a New Mitral Prosthesis.

J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 69/1, 107, 1975

- 106) YORAN G., E.L. YELLIN, R.M.BECKER, S.GABBAY,
R.W.M.FRATER, E.H.SONNENBLICK

Mechanism of Reduction of Mitral Regurgitation
with Vasodilator Therapy.

Am.J.Cardiol. 43, 773, 1979

NACHWORT

Herrn Prof. Dr. med. W. Klinner, dem Direktor der Herzchirurgischen Klinik, danke ich, daß er es ermöglichte, für die experimentellen Untersuchungen und ihre Auswertung die Einrichtungen der Klinik, besonders das Labor, in großzügiger Weise zu nutzen.

Herrn Privatdozent Dr. med. E. Kreuzer danke ich für die Überlassung des Themas. Bei der Ausarbeitung war er bei offenen Fragen und Problemen zu jeder Zeit ein bereitwilliger Ansprechpartner. Durch konstruktive Ratschläge und die Korrektur trug er wesentlich zur Fertigstellung der Arbeit bei.

Auch Herrn D. Peters schulde ich Dank. Durch seine Fähigkeiten bei technischen und präparatorischen Problemen der experimentellen Untersuchungen trug er zum Gelingen der Arbeit bei.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 23. Juli 1949 in Wasentegernbach (Landkreis Erding) als erstes Kind meiner Eltern Anastasia und Sebastian Weingartner geboren.

1955 - 1960 besuchte ich die Volksschule in Dorfen

1970 bestand ich das Abitur am humanistischen Gymnasium in Freising.

Vom 1. Juli 1970 - 31. Dezember 1971 leistete ich meinen Wehrdienst (29.10.-31.12.1971 Sonderurlaub nach § 8 SUV).

Vom 18. Oktober 1971 bis 1975 war ich für das Fach Bauwesen an der TU München immatrikuliert.

Von 1975 bis 1981 studierte ich Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Am 22. April 1981 bestand ich das medizinische Staatsexamen, die Approbation erhielt ich am 27. April 1981.

Seit 1. Juni 1981 bin ich als Arzt an der Herzchirurgischen Klinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. W. Klinner) tätig.

Am 23. Oktober 1981 heiratete ich meine Frau Anne, geborene Litzlbeck.



